



Universitat de València

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

Programa de doctorado: Ciencias de la Alimentación (3005)

**Estudio de los factores del estilo de vida,
genéticos y epigenéticos, que influyen en la
obesidad y enfermedades relacionadas en
población mediterránea**

Tesis doctoral Internacional presentada por:

Rocío Barragán Arnal

Licenciada en Ciencia y Tecnología de los Alimentos

Diplomada en Nutrición Humana y Dietética

Para la obtención del Grado de Doctora por la Universitat de València

Valencia, Mayo del 2017

Dirigida por los profesores:

Dolores Corella Piquer

Olga Portolés Reparaz



Universitat de València

Dolores Corella Piquer, Catedrática de universidad, del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal. Universitat de València

Olga Portolés Reparaz, Profesora contratada doctora, del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal. Universitat de València

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral con el título: **“Estudio de los factores del estilo de vida, genéticos y epigenéticos, que influyen en la obesidad y enfermedades relacionadas en población mediterránea”**, ha sido realizada por **Rocío Barragán Arnal**, bajo nuestra dirección, y reúne los méritos suficientes para que su autora obtenga el título de Doctora Internacional por la Universitat de València.

Y para que así conste, firman el presente certificado en

Valencia, a 25 Mayo de 2017

Dolores Corella Piquer

Olga Portolés Reparaz

Esta tesis doctoral se ha realizado durante el disfrute de la siguiente beca y contrato:

Contrato de Titulado Medio. CIBER de Fisiopatología Obesidad y Nutrición. Desde el 1 de Abril del 2013 hasta el 31 de Mayo del 2013.

Beca predoctoral de Investigador en formación (Programa VALi+d). Conselleria de Educación, Investigación, Cultura y Deporte. Unidad de Epidemiología Genética y Molecular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. 1 Junio 2013 – 1 de Junio 2016.

De acuerdo con la normativa para el doctorado internacional (R.D. 99/2011, 28 de Junio de 2016) la presente tesis cumple todos los requisitos para la **MENCIÓN INTERNACIONAL** (“Doctor Internacional”). Entre los requisitos, durante el periodo de formación y gracias a las ayudas obtenidas dentro del Programa VALi+d, Rocío Barragán ha realizado una estancia de investigación en una Institución de prestigio internacional por un periodo superior a tres meses.

Yale University (EEUU). Department of Comparative Medicine and of Pathology, 2015.

Duración: 3 meses (12 de Agosto 2015 al 17 de Noviembre 2015)

Responsable de la estancia: Professor Carlos Fernández-Hernández

Dedicatoria

A mis padres, por ser lo más importante y el mejor ejemplo a seguir.

Agradecimientos

Quiero agradecer la realización de esta tesis:

A mis directoras Dolores y Olga, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su tutela. Les agradezco su confianza en mí desde el primer momento y su apoyo e instrucción durante el desarrollo de esta tesis.

A Carol, por cuidarme, enseñarme, regañarme, corregirme, por dar más de lo que puedes, por estar ahí en los buenos y malos momentos y sobre todo, por convertirse en esa hermana que nunca tuve (mayor, por supuesto).

A Eva, por ser mi compañera para este viaje llamado tesis. Por aportar ese toque de cordura y sensatez que a veces nos falta y por siempre poder contar contigo. Hemos llegado a nuestro destino.

A las dos “jovenetes” del departamento. Rebeca, por ser la mejor compi-nutri que podría tener, por las conversaciones frikis y de la vida, y por confiar siempre en mí. Inmon-Inmongón-Pima, por ese amor/odio que nos profesamos que hace que una no pueda estar sin la otra. Por ser más que compañeras de laboratorio.

A las castellonenses, Paula, por aportar esa sensatez y sugerencias tan necesarias, y por estar siempre accesible para todo. Esther, por aportar y regalar esa alegría que te caracteriza. Porque el destino quiso desde hace tiempo que los caminos se nos juntaran.

A los profes de la parte de enfrente, Marisa, Sorlí, Pepe, Carmen, gracias por formar parte de este periodo y crear la familia de Medicina Preventiva. Y sobre todo a Paco, Gema y Olga, por preocuparos por nosotras como si fuéramos vuestras hijas y por darnos tanto apoyo y cariño siempre.

Sin poder olvidarme de los compañeros que han pasado y que están en este laboratorio. Gracias por vuestra colaboración, comprensión y ayuda, Vicente, Rosana, Raquel, Patricia, Olimpia y Clara.

Deseo también agradecer a Carlos Fernández haberme dado la oportunidad de aprender en una gran escuela y darme una visión nueva de la ciencia. A él y a todo su equipo, por haberme hecho sentir como en casa estando tan lejos. En especial a Cris, por haber estado conmigo y haberme enseñado tanto en tan poco tiempo.

A mis amigos, por apoyarme, comprenderme y sacarme una sonrisa cada vez que estamos juntos. Habéis sido el mejor respaldo.

Sin olvidarme de todas las personas que han participado voluntariamente para que este trabajo se haya hecho posible.

ÍNDICE

TERMINOLOGÍA	14
RESUMEN	19
1. INTRODUCCIÓN	31
1.1 LA OBESIDAD.....	31
1.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD	32
1.2 REGULACIÓN DEL APETITO	80
1.3 OBESIDAD Y ESTILO DE VIDA	86
1.4 PERCEPCIÓN DE SABORES Y DIETA.....	117
1.5 GENÉTICA DE LA OBESIDAD.....	130
1.6 INTERACCIÓN GEN*GEN.....	143
1.7 INTERACCIÓN GEN*AMBIENTE.....	144
1.8 EPIGENÉTICA DE LA OBESIDAD	148
1.9 PERSPECTIVA DE GÉNERO	150
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	155
2.1 HIPÓTESIS.....	155
2.2 OBJETIVOS	155
3. MATERIAL Y MÉTODOS	159
3.1 INTRODUCCIÓN.....	159
3.2 ESTUDIO OBENUTIC	159
3.3 ESTUDIO OBENUTICS	179
3.4 ESTUDIO PREDIMED	180
3.5 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS A PARTIR DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.....	188
3.6 AISLAMIENTO DE ADN Y ANÁLISIS GENÉTICO	190
3.7 AISLAMIENTO DE ARN Y ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA	197

3.8 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	203
4. RESULTADOS.....	209
4.1 GENERALIDADES	209
4.2 ESTUDIO OBENUTIC	209
4.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	209
4.2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN RESPECTO AL SEXO.....	210
4.2.3 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE OBESIDAD.....	205
4.2.4 ESTUDIO GENÉTICO DE POLIMORFISMOS Y SU ASOCIACIÓN CON LA OBESIDAD Y PARÁMETROS RELACIONADOS.....	258
4.2.5 ESTUDIO DE POSIBLES INTERACCIONES GEN*AMBIENTE SOBRE LA OBESIDAD Y PARÁMETROS RELACIONADOS.....	314
4.2.6 ESTUDIO DE POSIBLES INTERACCIONES GEN*GEN SOBRE EL RIESGO DE OBESIDAD Y PARÁMETROS RELACIONADOS.....	325
4.2.7 ESTUDIO DE PUNTUACIÓN DEL RIESGO GENÉTICO EN POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD.....	329
4.3 ESTUDIO OBENUTICS	338
4.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.....	333
4.3.2 VALORACIÓN DE LOS CAMBIOS PRODUCIDOS POR LA TEMPORALIDAD.....	335
4.3.3 ESTUDIO DE EXPRESIÓN GÉNICA.....	336
4.4 ESTUDIO PREDIMED	355
4.4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.....	349
4.4.2 ESTUDIO DE CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN AL POLIMORFISMO RS895819 EN EL PRE-MIR-27 ^a	350
4.4.3 ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS895819 EN EL PRE-MIR-27A Y EL CONSUMO TOTAL DE ALCOHOL.....	352
4.4.4 ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS895819 EN EL PRE-MIR-27A Y CONSUMO DE DIFERENTES TIPOS DE BEBIDAS.....	354
4.4.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO PRE-MIR-27A RS895819 Y EL CONSUMO DE ALCOHOL.....	356
4.4.6 ASOCIACIÓN ENTRE OTROS POLIMORFISMOS EN MIRNAs Y EL CONSUMO DE ALIMENTOS.....	359
4.4.7 ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS11614913 EN MIRNA 196A2 CON PARÁMETROS DE OBESIDAD.....	360

4.5 RESULTADOS DE LAS ESTANCIAS INTERNACIONALES	367
5. DISCUSIÓN.....	369
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN EL ESTUDIO OBENUTIC	370
5.2 INFLUENCIA DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN LA OBESIDAD Y FACTORES RELACIONADOS	373
5.3 PREFERENCIAS ALIMENTARIAS Y PERCEPCIÓN DE SABORES CON LA OBESIDAD Y OTROS FACTORES RELACIONADOS	384
5.4 POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN RECEPTORES DE LOS SABORES.....	392
5.5 DISCUSIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS ANALIZADOS CON LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES RELACIONADAS Y DE LAS INTERACCIONES GEN*AMBIENTE	403
5.6 INTERACCIONES GEN*GEN	437
5.7 ESTUDIO DE PUNTUACIÓN DEL RIESGO GENÉTICO EN POLIMORFISMOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD.....	439
5.8 EXPRESIÓN GÉNICA EN EL ESTUDIO LONGITUDINAL DE POBLACIÓN GENERAL MEDITERRÁNEA.....	441
5.9 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN EL ESTUDIO PREDIMED	450
5.10 POLIMORFISMOS EN GENES MICRORNA	452
6. CONCLUSIONES.....	457
7. BIBLIOGRAFÍA.....	463
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	563
9. ÍNDICE DE TABLAS.....	571

TERMINOLOGÍA

Las abreviaturas utilizadas en esta tesis son las siguientes:

5mC:	5-metilcitosina
A:	Adenina
β:	Beta
ACV:	Accidente cerebrovascular
ADN:	Ácido esoxirribonucleico
ADM:	Adherencia a la Dieta Mediterránea
AF:	Actividad Física
AGM:	Ácidos grasos monoinsaturados
AGP:	Ácidos grasos poliinsaturados
AGS:	Ácidos grasos saturados
AOS:	Apnea obstructiva del sueño
AOV:	Aceite de oliva virgen
ApoA 5:	Apolipoproteína de tipo A-V
Apo-C:	Apolipoproteína de tipo B
ARN:	Ácido ribonucleico
ARNm:	ARN mensajero
ATP III:	Adult Treatment Panel III
AVR:	Sueño a veces reparador
BMAL1:	Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like
C:	Citosina
CD36:	Gen de la translocasa de ácidos grasos
CLOCK:	Clock Circadian Regulator
CFCA:	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de alimentos
CETP:	Trasferencia de esteres de colesterol
CYP1A2:	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2
c-HDL:	HDL colesterol
CI:	Cardiopatía isquémica
c-LDL:	LDL colesterol

TERMINOLOGÍA

cm:	centímetros
CM:	Catadores medios
CT:	Colesterol
CV:	Cardiovascular
DE:	Desviación estándar
DM:	Dieta Mediterránea
DMT2:	Diabetes Mellitus tipo 2
EC:	Enfermedad coronaria
ECV:	Enfermedades cardiovasculares
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
EEUU:	Estados Unidos
EFSA:	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EPIC:	European Prospective Investigation into Cancer
FRCV:	Factor de Riesgo Cardiovascular
FS:	Frutos secos
FTO:	Fat mass and obesity associated
G:	Guanina
GRS:	Genetic Risk Score
GWAs:	Genome Wide Association studies (Estudios de asociación del genoma completo)
HbA1c:	Hemoglobina glicosilada
HC:	Hidratos de Carbono
HDL:	Lipoproteína de alta densidad
HTA:	Hipertensión arterial
HW:	Equilibrio de Hardy-Weinberg
IAM:	Infarto Agudo de Miocardio
IC:	Intevalo de confianza
IDF:	International Diabetes Federation
IL-6:	Interleukina 6
INE:	Instituto Nacional de Estadística
IMC:	Índice de Masa Corporal
Kcal:	Kilocalorías
LCT:	Lactasa
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
M:	Molar
MC4R:	Gen del receptor 4 de la melanocortina

MCM6:	Proteína 6 de mantenimiento de minicromosomas
miRNAs:	MicroRNAs
MLXIPL:	MLX interacting protein-like
mmol:	Milimol
MTNR1B:	Melatonin Receptor 1B
NaCl:	Cloruro sódico
NC:	No catadores
NR:	Sueño no reparador
NYP:	Neuropéptido Y
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
PCR:	Proteína C reactiva
PER1:	Period Circadian Clock 1
PREDIMED:	PREvención con Dieta MEDiterránea
PROP:	6-n-propiltiouracil
PTC:	feniltiocarbamida
QTL:	Loci de rasgos cuantitativos
RI:	Resistencia a la insulina
RCV:	Riesgo cardiovascular
SAA:	Amiloide sérico A
SC:	Super catadores
SCNN1B:	Sodium Channel Epithelial 1 Beta Subunit
SEEDO:	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SEMERGEN:	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SENC:	Sociedad Española de Nutrición comunitaria
SLC30A8:	Solute Carrier Family 30 Member 8
SM:	Síndrome Metabólico
SNC:	Sistema Nervioso Central
SNP:	Polimorfismo de un solo nucleótido
SR:	Sueño sí reparador
SRAA:	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
T:	Timina
TaqIB:	Enzima de restricción

TERMINOLOGÍA

TAS2R38:	Taste 2 Receptor Member 38
TAS1R2:	Taste 1 Receptor Member 2
TCF7L2:	Transcriptional factor 7- like 2
TG:	Triglicéridos
TNF:	Factor de necrosis tumoral
UR:	Unidades relativas
v/c:	veces por semana
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad
VRK2:	Vaccinia Related Kinase 2

RESUMEN

Introducción: La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado la obesidad como la epidemia del siglo XXI. La prevalencia de obesidad se ha incrementado en las últimas décadas tanto en países desarrollados como en países de economía de transición, con un total de 600 millones de obesos en el 2014, existiendo un 40% de la población adulta con sobrepeso y un 13% con obesidad (11% de los hombres y un 15% de las mujeres). La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Por esto, además de ser considerada una enfermedad, es a su vez, un importante factor de riesgo de otras patologías.

La obesidad es una enfermedad compleja multifactorial resultado de la combinación de los efectos genéticos, ambientales y sus interacciones. Los factores ambientales son factores modificables que pueden considerarse de estilo de vida, que comprende la actividad física, el consumo de alcohol, tabaco, patrón de sueño y la dieta, y es concretamente, la Dieta Mediterránea, la que ha mostrado mayores beneficios en numerosos estudios. Asimismo, los factores genéticos juegan un papel importante en la susceptibilidad a desarrollar obesidad. Actualmente, aproximadamente entre un 40-70% de la variación en la adiposidad en humanos podría ser explicada por factores genéticos. La mayor parte de los casos actuales de obesidad son debidos a la influencia de varios genes. Estudios de asociación de genoma completo (GWAs) suponen una poderosa arma para el estudio genético de enfermedades en humanos, los cuales han identificado numerosos *loci* genéticos asociados con algún rasgo relacionado con la obesidad.

Respecto a la interacción de factores ambientales, como la dieta, con factores genéticos, se ha comprobado que características particulares de cada individuo producen respuestas diferentes a la dieta y esto es determinado en parte por factores genéticos. Para el estudio de estas interacciones surgió la genómica nutricional, que aborda el estudio de la interacción de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico. Dentro de ella, se definen dos conceptos, la nutrigenética y la nutrigenómica.

Objetivos: En este contexto, los objetivos de esta tesis son:

1. Describir la influencia de los factores ambientales en la obesidad y parámetros relacionados en el estudio OBENUTIC.
2. Comprobar la influencia de polimorfismos en genes receptores del sabor, rs713598 del TAS2R38 y rs35874116 del gen TAS1R2 en la percepción de los sabores, y su asociación con parámetros de obesidad.
3. Determinar la influencia de polimorfismos en genes implicados en el ciclo circadiano, ingesta energética, metabolismo glucídico y lipídico con la obesidad y parámetros relacionados.
4. Evaluar los niveles de expresión basal y tras la temporalidad de genes relacionados con la obesidad en el estudio OBENUTICS
5. En el estudio PREDIMED, determinar la asociación entre polimorfismos en microRNAs y el consumo de alimentos

Metodología: Las poblaciones estudiadas en esta tesis son:

- El estudio OBENUTIC (Obesidad, Nutrición y Tecnologías de la Información y Comunicación) es un diseño epidemiológico de casos de obesidad y controles que analiza polimorfismos genéticos y su asociación e interacción con el consumo de alimentos y factores ambientales en el desarrollo de la obesidad y enfermedades relacionadas. Se incluyeron una muestra total de 1668 participantes de base poblacional, sin aparear por sexo ni por edad.

- El estudio OBENUTICS (OBENUTIC-Seguimiento) parte de los últimos casos y controles reclutados en el estudio OBENUTIC, con un total de 102 participantes de población general apareados por edad y sexo, en el que se analizan los cambios producidos en el perfil cardiometabólico y en la expresión génica tras 6 meses de seguimiento observacional.

- El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta MEDiterránea) se trata de un ensayo multicéntrico multidisciplinar de intervención dietética en pacientes de alto riesgo cardiovascular pero libres de eventos cardiovasculares al inicio, cuyo objetivo es valorar los efectos de la dieta mediterránea en la prevención primaria de las enfermedades crónicas. En este trabajo fueron incluidos 1007 participantes del nodo de Valencia y se evaluaron polimorfismos en microRNAs.

Para los análisis genéticos, la extracción de ADN ha sido realizada mediante extracción por método automático mediante MagNaPure LC DNA Isolation kit (ROCHE Diagnostics). El aislamiento de ARN se realizó mediante el método manual de extracción de ARN con Trizol, descrito por Chomczynski P y Sacchi N en 1987. Análisis de genotipado de polimorfismos y de expresión génica previa reacción de transcripción inversa, fue realizado usando 7900HT Fast Real-Time PCR, Applied Biosystems.

Resultados: El estilo de vida fue asociado con fenotipos intermedios de obesidad en la población analizada. La realización de actividad física se relacionó con una menor prevalencia y mayor riesgo de obesidad (sedentarismo: 30,3 % de obesidad y no sedentarismo: 19,0% de obesidad; $p \leq 0,001$). Además, individuos no sedentarios presentaban un mejor perfil cardiometabólico (peso, IMC, perímetro de la cintura, masa grasa, CT, c-LDL, TG y PAD; $p < 0,005$). La calidad del sueño se asoció con la incidencia de obesidad y factores relacionados. Participantes que reportaron una buena calidad de sueño nocturno mostraron menor prevalencia de obesidad (NR: 37%, AVR: 40,8% y SR: 26,1%; $p = 0,033$), así como menor perímetro de la cintura ($p = 0,006$), masa grasa ($p = 0,004$), grasa visceral ($p = 0,024$), glucosa ($p = 0,003$) y PAD ($p = 0,02$).

En cuanto a la composición de la dieta, los participantes obesos manifestaron tener un mayor consumo de proteínas totales ($p \leq 0,001$) y menor de HC ($p = 0,033$), así como una mayor ingesta de carnes rojas, blancas ($p = 0,001$) y embutidos ($p = 0,016$), y menor ingesta de frutos secos ($p = 0,009$). Una baja ADM se asoció con un mayor riesgo de obesidad (OR: 1,12; $p = 0,008$). Del mismo modo, una alta ADM se relacionó con mejores niveles de c-HDL, TG, masa grasa, perímetro de la cintura e IMC, incluso tras realizar análisis multivariantes ($p < 0,05$).

Polimorfismos genéticos en genes que codifican receptores del sabor se han asociado con la percepción de los sabores. Portadores del alelo C del polimorfismo rs713598 del gen TAS2R38 perciben en mayor grado el sabor amargo. Individuos CC o supercatadores para el sabor amargo, presentaban un mayor riesgo de obesidad, así como mayor nivel de lípidos plasmáticos respecto a los portadores G; CT ($p = 0,006$), c-LDL ($p = 0,028$) y TG ($p = 0,015$). No se observaron diferencias tras ajustar por variables confusoras en el polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 en la percepción del sabor dulce. Sin embargo, se observó tras realizar un análisis multivariante un mayor IMC en los homocigotos GG para el gen TAS1R2 (GG: $27,1 \pm 6,1$; CG: $26,2 \pm 5,1$ y CC: $26,4 \pm 5,1$; $p = 0,05$), así como

mayor concentración de glucemia ($p < 0,001$), CT total ($p = 0,007$), c-LDL ($P = 0,006$) y TG ($p = 0,032$).

Diversas variantes genéticas se han asociado con el consumo de alimentos. Para el rs2472297 (C>T) del gen CYP1A2, homocigotos TT muestran un mayor consumo de café respecto a los otros dos genotipos (CC: $1,9 \pm 1,5$ cafés/día; CT: $2,1 \pm 1,6$ cafés/día y TT: $2,8 \pm 2,1$ cafés/día; $p = 0,001$). Además, éstos, presentaron un mayor riesgo de HTA (OR: 3,01; $P = 0,002$). Portadores del alelo T o tolerantes a la lactasa del rs4988235 del gen LCT, consumían más cantidad de leche que los homocigotos CC. Asimismo, participantes CC mostraron mayores niveles de CT ($p = 0,027$) y TG ($p = 0,032$), tras ajustar por variables de confusión.

En nuestro estudio demostramos la asociación entre genes del ciclo circadiano con la obesidad y otros factores relacionados. El rs4580704 (C/G) del gen CLOCK se asoció con el IMC ($p = 0,045$), y se obtuvo una interacción con el consumo de AGM. Portadores del alelo G mostraron un menor nivel de glucosa cuando el consumo de AGM era mayor a la media ($p = 0,043$). Además, otros genes relacionados con el ciclo circadiano han sido asociados con niveles de glucosa. La variante minoritaria T del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1, presentan menores niveles de glucosa respecto a los homocigotos CC (Portadores T: $91,4 \pm 16,7$ vs CC; $94,1 \pm 24,2$; $p = 0,015$).

Otros genes relacionados con el comportamiento alimentario se han asociado con la obesidad y fenotipos intermedios de obesidad. Se obtuvo un mayor riesgo de obesidad en los homocigotos AA del rs9939609 del gen FTO cuando estos eran sedentarios (OR=3,05; $p = 0,017$) y cuando tenían una baja ingesta de AGM (OR=1,6; $p = 0,024$). Por el contrario, fueron los homocigotos TT los que presentaron una mayor concentración de glucosa plasmática ($p < 0,001$). Homocigotos CC del rs17782313 del gen MC4R mostraron mayor IMC ($p < 0,001$), perímetro de la cintura ($p = 0,032$) y grasa visceral ($p = 0,012$).

Variantes genéticas del rs3802177 del gen SLC3048 y del rs7903146 del gen TCF7L2 se han asociado con el nivel de glucosa sanguíneo. Individuos homocigotos para T en ambos polimorfismos, mostraron mayores niveles de glucemia basal respecto a los otros genotipos; rs3802177 (TT: $97,7 \pm 36,0$ mg/dl, CT: $92,1 \pm 14,3$ mg/dl y CC: $93,2 \pm 17,6$ mg/dl; $p = 0,028$) y rs7903146 (TT: $95,0 \pm 27,8$ mg/dl, CT: $92,7 \pm 21,7$ mg/dl y CC: $91,7 \pm 14,3$ mg/dl; $p = 0,005$). Al mismo tiempo, se han detectado asociaciones entre el rs708272 del gen CETP y la concentración de c-HDL ($p < 0,001$) y de los niveles de TG y el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL ($p = 0,009$).

En el estudio OBENUTICS se observaron diferencias en el nivel de expresión de los genes CLOCK, PER1, FTO, CD36 y VRK2 a nivel basal según el estilo de vida y las características clínicas de los participantes. Así pues, se detectó un menor nivel de expresión relativa en todos los genes cuando los individuos presentaban DMT2 ($p < 0,05$), así como un menor nivel de expresión en los participantes con obesidad abdominal del gen CLOCK ($p = 0,025$), PER1 ($p = 0,003$) y VRK2 ($p = 0,066$). Tras la temporalidad de 6 meses, se observaron cambios en el nivel de expresión en todos los genes ($p < 0,05$). Además, el nivel de expresión fue mayor en aquellos individuos que habían tenido una mayor disminución de peso, perímetro de la cintura, masa grasa y grasa visceral ($p < 0,05$).

Finalmente, en el estudio PREDIMED polimorfismos en microRNAs se han asociado con el consumo de alimentos. El rs895819 en el pre-miR-27a se asoció con el consumo de alcohol, siendo los homocigotos para G los que tuvieron un mayor consumo de bebidas alcohólicas. El rs2292832 en el miRNA-149 se asoció con el consumo de AGP y por último, el rs11614913 en miRNA-196a2 se asoció con la ingesta de grasas saturadas y colesterol, así como con un mayor perímetro de la cintura.

Conclusiones: Las conclusiones de esta tesis son:

1. Los individuos obesos presentan diferencias en el estilo de vida respecto a los no obesos. Además, muestran un peor perfil cardiometabólico.
2. Polimorfismos genéticos en genes receptores del sabor se han asociado con la percepción de sabor y con obesidad y factores relacionados.
3. Variantes genéticas en genes implicados en el ritmo circadiano, metabolismo lipídico y de la glucosa se asocian con fenotipos intermedios de obesidad.
4. Situaciones clínicas y el estilo de vida se han asociado con diferencias en la expresión relativa de los genes estudiados. Asimismo, se hallaron cambios en el nivel de expresión tras la temporalidad.
5. Polimorfismos en microRNAs se han relacionado con el consumo de alimentos y componentes dietéticos.

SUMMARY

Introduction: The World Health Organization (OMS) has classified obesity as the epidemic of the 21st century. The prevalence of obesity has been increasing over the last few decades both in developed and developing countries, with a total of 600 million obese individuals in 2014, 40% of the population being overweight and 13% obese (11% men and 15% women). Obesity is defined as an abnormal or excessive accumulation of fat that could be harmful to health. For that reason, besides being considered a disease, it is also considered as an important risk factor in other pathologies.

Obesity is a complex multifactorial disease resulting from the combination of environmental, genetic effects and their interactions. Environmental factors are modifiable factors as they are based on lifestyle, including physical activity, alcohol consumption, tobacco smoking, sleep patterns and diet. The Mediterranean Diet in particular that has been shown in numerous studies to provide the greatest benefits in this context. Genetic factors also play an important role in susceptibility to developing obesity. Currently between 40 and 70% of the variation in human adiposity can be explained by genetic factors. Most present cases of obesity are due to the influence of various genes. Genome-wide association studies (GWAs) represent a powerful weapon for the genetic study of diseases in humans and numerous genetic *loci* associations with some risk related to obesity have been identified through them.

Regarding the interaction of environmental factors, such as diet, with genetic factors, it has been shown that particular characteristics of each individual produce different responses to diet and that this is determined in part by genetic factors. Nutritional genomics, which studies the interaction of foods and their components with the genome at the molecular, cellular and systemic level came about to specifically study these interactions. Within nutritional genomics, there are two clearly defined concepts, nutrigenetics and nutrigenomics.

Objectives: In this context, the objectives of this dissertation are:

1. To reveal the influence of environmental factors on obesity and related parameters obtained from the OBENUTIC study.
2. To confirm the influence of polymorphisms in the taste receptor genes, rs713598 of TAS2R38 and rs35874116 of the TAS1R2 gene, on taste perception and its association with parameters of obesity.
3. To determine the influence of polymorphisms on genes implicated in the circadian cycle, energy intake, glucose and lipid metabolism and their association with obesity and related parameters.
4. To evaluate levels of expression at baseline and over time of genes related with obesity in the OBENUTICS study.
5. In the PREDIMED study, to determine the association between polymorphisms in microRNAs and food intake.

Methodology: The populations studied in this dissertation were:

- The OBENUTIC study (Obesidad, Nutrición y Tecnologías de la Información y Comunicación) is an epidemiologic study of obesity cases and controls that analyzes genetic polymorphisms and their association and interaction with food intake and environmental factors in the development of obesity and related diseases. It includes a total sample of 1,668 participants as a population base, unpaired by sex or age.

- The OBENUTICS (OBENUTIC-follow-up) study arose from the latest cases and controls recruited in the OBENUTIC study, with a total of 102 general population participants paired by sex and age, in which changes produced in the cardiometabolic profile and in genetic expression are analyzed following 6 months of observational follow-up.

- The PREDIMED (Prevención con Dieta MEDiterránea) study is a multicenter, multidisciplinary dietary intervention trial on patients at high cardiovascular risk but free from cardiovascular events at the outset, the aim of which is to assess the effects of the Mediterranean diet on primary prevention of chronic diseases. This study included 1,007 participants from the Valencia field center where polymorphisms in microRNAs are assessed.

For the genetic analyses, DNA was extracted by automatic method using MagNaPure LC DNA Isolation kit (ROCHE Diagnostics). RNA isolation was undertaken using the RNA extraction manual method with TRIzol, described by Chomczynski P and Sacchi N in 1987. The genotype analyses of polymorphisms and genetic expression prior to inverse transcription reaction were undertaken using 7900HT Fast Real-Time PCR, Applied Biosystems.

Results: Lifestyle is associated with intermediate phenotypes of obesity in the population analyzed. Undertaking physical activity is related to a lower prevalence and higher risk of obesity /sedentarism: 30.3% of obesity and non-sedentarism: 19% of obesity; $p \leq 0.001$). Furthermore, non-sedentary individuals presented a better cardiometabolic profile (weight, BMI, waist circumference, fat mass, CT, LDL, TG and DBP; $p < 0.005$). Sleep quality is associated with the incidence of obesity and related factors. Participants who reported a good quality of nocturnal sleep presented a lower prevalence of obesity (NR: 37%, AVR: 40.8% and SR: 26.1%; $p = 0.033$), as well as lower waist circumference ($p = 0.006$), fat mass ($p = 0.004$), visceral fat ($p = 0.024$), glucose ($p = 0.003$) and PAD ($p = 0.02$).

With regard to dietary composition, obese participants presented a greater intake of total proteins ($p \leq 0.001$) and lower carbohydrates ($p = 0.033$), as well as a higher intake of red meats, white meats ($p = 0.001$) and sausages ($p = 0.016$), and a lower intake of nuts ($p = 0.009$). A low AMD was associated with a higher risk of obesity (OR: 1.12; $p = 0.008$). Likewise, a high AMD was associated with better levels of c-HDL, TG, fat mass, waist circumference and BMI, even after carrying out multivariate analyses ($p < 0.05$).

Genetic polymorphisms in the genes encoding taste receptors are associated with taste perception. C allele carriers of the rs713598 polymorphism of the TAS2R38 gene perceive a higher degree of bitter taste. CC individuals or supertasters for bitter taste presented a higher obesity risk, as well as higher levels of plasma lipids compared to G carriers; CT ($p = 0.006$), c-LDL (0.028) and TG ($p = 0.015$). No differences were observed after adjusting for confounding variables in the polymorphism rs35874116 of the TAS1R2 gene in sweet taste perception. However, a greater BMI in GG homozygous individuals for the TAS1R2 gene (GG: 27.1 ± 6.1 ; CG: 26.2 ± 5.1 y CC: 26.4 ± 5.1 ; $p = 0.005$) was observed after a multivariate analysis, as well as higher blood glucose concentration ($p < 0.001$), total CT ($p = 0.007$), LDL ($p = 0.006$) and TG ($p = 0.032$).

Various genetic variants have been associated with food consumption. For the rs2472297 (C>T) in the CYP1A2 gene, TT homozygous individuals presented a higher coffee intake than the other two genotypes (CC: 1.9±1.5 coffees/day; CT: 2.1±1.6 coffees/day and TT: 2.8±2.1 coffees/day; p=0.001). Moreover, the latter presented higher risk of hypertension (OR: 3.01; P=0.002). Carriers of the T allele or those tolerant to the lactase of the rs4988235 in the LCT gene consumed greater amounts of milk than CC homozygous individuals. Likewise, CC individuals presented higher levels of CT (p=0.027) and TG (p=0.032), after adjustment for confounder variables.

In our study, we show the association between genes of the circadian cycle with obesity and other related factors. The rs4580704 (C/G) in the CLOCK gene is associated with BMI (p=0.045), and an interaction with MUFA intake was obtained. Carriers of the G allele presented a lower level of glucose when MUFA intake was higher than the mean (p=0.043). Furthermore, other genes related with the circadian cycle have been associated with glucose levels. The minor variant T of the polymorphism in the BMAL1 gene presents lower levels of glucose than that of CC homozygous individuals (T carriers: 91.4±16.7 vs CC; 94.1±24.2; p=0.015).

Other genes related with food behavior are associated with obesity and intermediate phenotypes of obesity. A higher risk of obesity was obtained in AA homozygous individuals for the rs9939609 in the FTO gene when these were sedentary (OR=3.05; p=0.017) and when they had low MUFA intake (OR=1.6; p=0.024). In contrast it was the TT homozygous individuals who presented higher blood sugar concentration (p<0.001). CC homozygous individuals for the rs17782313 in the MC4R gene presented greater BMI (p<0.001), waist circumference (p=0,032) and visceral fat (p=0.012).

Genetic variants of the rs3802177 in the SLC3048 gene and of rs7903146 in the TCF7L2 gene are associated with blood sugar level. Homozygous individuals for T in both polymorphisms present higher levels of baseline blood sugar than other genotypes: rs3802177 (TT: 97.7±36.0 mg/dl, CT: 92.1±14.3 mg/dl and CC: 93.2±17.6 mg/dl; p=0.028) and rs7903146 (TT: 95.0±27.8 mg/dl, CT: 92.7±21,7 mg/dl and CC: 91.7±14.3 mg/dl; p=0.005). At the same time associations between the rs708272 in the CETP and HDL concentrations (p<0.001) and TG levels and the rs3812316 polymorphism in the MLXIPL gene (p=0.009) were detected.

The OBENUTICS observed differences in the level of expression of the CLOCK, PER1, FTO, CD36 and VRK2 genes at baseline depending on lifestyle and the clinical characteristics of the participants. Hence, a lower level of

expression with regard to all genes was detected when individuals presented DMT2 ($p<0.05$), as well as a lower level of expression in participants with abdominal obesity of the CLOCK ($p=0.025$), PER1 ($p=0.003$) and VRK2 ($p=0.066$) genes. Following a six-month period, changes in the level of expression were observed in all genes ($p<0.05$). Moreover, the level of expression was greater in individuals who had undergone a greater reduction in weight, waist circumference, fat mass and visceral fat ($p<0.05$).

Finally, in the PREDIMED study, polymorphisms in microRNAs are associated with food intake. The rs895819 in the pre-miR-27a is associated with alcohol consumption, homozygous individuals for G being those who have a higher alcoholic beverage intake. The rs2292832 in miRNA-149 is associated with PUFA consumption and, lastly, the rs11614913 in miRNA-196a2 is associated with saturated fat intake and cholesterol, as well as a greater waist circumference.

Conclusions: The conclusions of this dissertation are as follows:

1. Obese individuals present differences in lifestyle compared to non-obese individuals. Furthermore, they present a worse cardiometabolic profile.
2. Genetic polymorphisms in taste receptor genes have been associated with taste perception and with obesity and related factors.
3. Genetic variants in the genes implicated in circadian rhythm, lipid metabolism and of glucose are associated with intermediate phenotypes of obesity.
4. Clinical situations and lifestyle are associated with differences in the relative expression of the genes studied. Likewise, changes in the level of expression over time have been found.
5. Polymorphisms in microRNAs are related to food consumption and dietary components.

1.1 La obesidad

La obesidad es una enfermedad multifactorial de etiología diversa y en muchas ocasiones desconocida, que está influenciada por factores exógenos o ambientales y por factores endógenos o genéticos. Se considera una enfermedad crónica, compleja, multifactorial que se desarrolla por una interacción entre los genes y el ambiente (Aballay LR et al, 2013; Loos RJ y Janssens AC, 2017). En el desarrollo de la enfermedad tienen un papel importante las distintas situaciones socioculturales, ambientales, demográficas, socioeconómicas y psicológicas, así como la existencia de una agregación familiar al compartir los mismos genes y los mismos hábitos de vida (Perusse L et al, 1988). La obesidad se ha convertido en una epidemia global (Poirier P et al, 2006) En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad se ha incrementado y continúa aumentando de forma alarmante, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definió como “la enfermedad epidémica no transmisible más grande del mundo” (OMS, 1998), considerando como sobrepeso y obesidad la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Fundamentalmente, la obesidad se atribuye al excesivo aporte calórico por los alimentos respecto a la disminución del gasto energético de forma crónica (Martí A et al, 2004). El aumento rápido de la prevalencia de sobrepeso y obesidad de las tres últimas décadas no puede ser atribuido a cambios en el genoma humano, sino a que las variantes genéticas que tenemos actualmente se establecen en unos factores ambientales muy distintos, puesto que desde el punto de vista evolutivo este tiempo no es representativo (ISNP, 2000).

1.1.1. Definición y clasificación de la obesidad

En 1948 la Organización Mundial para la Salud clasificó a la obesidad como enfermedad (James WPT, 2008). La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que se caracteriza por el progresivo aumento de la cantidad de grasa corporal que se produce como resultado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, de la distribución de las reservas energéticas y de la capacidad de adipogénesis (Loos RJ et al, 2003; Mishra AK et al, 2016). Recientes investigaciones nos indican que la obesidad puede estar influida por factores que hasta hace unos años eran desconocidos, como la epigenética (Bray GA et al, 2016) y la microbiota intestinal (Nehra V et al, 2016).

La OMS la define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2016). La obesidad representa una de las patologías endocrino-metabólicas más importantes para la salud pública, siendo el punto de partida de un importante número de enfermedades crónicas (González-Jiménez, 2011) y un acortamiento de la esperanza de vida (Fontaine KR et al, 2003; Mensah GA et al, 2004; Bray G et al 2016).

Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad articular (Formiguera X y Cantón A, 2004; López-Jiménez F, 2011; Chang CT, 2009), enfermedades de la vesícula, y algunos tipos de cáncer. También existe una asociación entre una mala salud emocional y la obesidad (Östberg AL et al, 2011, Lewis S et al, 2010; Sikorski C et al, 2011).

Las personas obesas tienen mayores tasas de depresión, ansiedad y tendencia al suicidio que la población general. Además, la obesidad puede conllevar problemas sociales como la discriminación, disminución del empleo, educación, atención sanitaria y aislamiento social (Lewis S et al, 2010; Sikorski C et al, 2011). Por este motivo la obesidad es considerada como enfermedad y como factor de riesgo para muchas otras patologías, debido a que aumenta el riesgo de desarrollar las enfermedades nombradas anteriormente (Must A et al, 1999; Calle EE et al, 2003).

El sobrepeso y la obesidad son definidos generalmente por el Índice de Masa Corporal (IMC), criterio utilizado en numerosos estudios epidemiológicos (Consenso SEEDO, 2007; Lavie CJ et al, 2016). El IMC ha sido recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales debido a su gran reproductibilidad, facilidad de uso y capacidad de representar a la mayor

parte de la población (Consenso SEEDO, 2007). La OMS recomienda utilizar este índice con el fin de que los resultados obtenidos en diferentes estudios y países puedan ser comparables (OMS, 2000) Sin embargo, puede resultar impreciso para determinados pacientes, ya que tiene en cuenta tanto la masa grasa como la masa muscular y esquelética (Quiles J et al, 1996; Mensah GA et al, 2004; Lavie CJ et al, 2016), y no sería un buen indicador en individuos musculados como deportistas o en ancianos. Por esto motivo se ha sugerido métodos alternativos de evaluación de la obesidad como la circunferencia de la cintura (CC), el índice cintura-cadera, y el porcentaje de grasa corporal, pudiendo reflejar de forma más óptima el riesgo de la distribución de la grasa corporal (Lavie CJ et al, 2016). Pese a esto, es el índice más utilizado en la práctica. Se realiza mediante el siguiente cálculo:

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

La OMS estableció el punto de corte para definir la obesidad con un valor para el $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, el de sobrepeso entre valores de $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, y el rango de normalidad a valores de IMC de $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$ (Tabla 1.1). La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (Consenso SEEDO, 2007) en 1996 realizó dos importantes modificaciones a la clasificación propuesta por la OMS; subdividió la gama de sobrepeso en dos categorías, clasificando al sobrepeso de grado II como pre-obesidad, y añadió un grado de obesidad para los pacientes con un $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$ que son tributarios de indicaciones especiales en el procedimiento de cirugía bariátrica (Tabla 1.2).

Tabla 1.1 Criterios para definir la obesidad según la OMS en función del IMC (OMS, 1998).

	Valores límite del IMC (kg/m^2)
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso (obesidad grado I)	25-29,9
Obesidad grado II	30-34,9
Obesidad grado III	35-39,90
Obesidad grado IV	≥ 40

Tabla 1.2 Criterios para clasificar el sobrepeso y la obesidad según la SEEDO en función del IMC (Consenso SEEDO, 2007).

	Valores límites del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
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

Para la población infantil y juvenil el criterio para definir el sobrepeso y la obesidad es mediante las tablas de Cole y cols mediante valores específicos por edad y sexo del percentil 85 y 97 del IMC. Se considera dentro de la normalidad los valores comprendidos entre 5 y 85 (Cole TJ et al, 2000). En individuos de más de 60 años se utilizará el IMC siguiendo el mismo criterio que para los adultos (Consenso SEEDO 2007).

Existe otra clasificación de la obesidad que tiene en cuenta la localización del exceso de grasa, no solamente el exceso de peso en sí. Un trabajo realizado en los años 40 por el Dr Vague, determinó que las complicaciones que presentaban los pacientes obesos eran debidas a la localización de la grasa (Vague J, 1947). Es a partir de este momento cuando se define el término de “obesidad androide” y “obesidad ginoide”. La obesidad androide también llamada obesidad central, troncal, abdominal o en forma de manzana, está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares independientemente del IMC (Kissebah AH et al, 1989; Hayashi T et al; 2004; Kyrou I et al, 2014; Xiao Z et al, 2016), mientras que la ginoide (glúteo-femoral, periférica o en forma de pera), donde la grasa está acumulada en las caderas, muslos y parte inferior del tronco se relaciona con un menor riesgo metabólico e incluso puede ser protector frente a complicaciones cardiometabólicas en ambos sexos (Manolopoulos KN et al, 2010; Cameron AJ et al, 2013; Kyrou I et al, 2014; Xiao Z et al, 2016). La obesidad ginoide se halla mayoritariamente en mujeres y la androide en hombres (Terry RB et al, 1991).

Por este motivo y pese a que el IMC se considera el método de referencia para el diagnóstico de la obesidad, es interesante realizar diferentes métodos para llevar a cabo la medición de la grasa corporal y su distribución, que se agrupan básicamente en mediciones antropométricas (más utilizados debido a su bajo coste) y en otras técnicas como el análisis de la composición corporal o las técnicas de

imagen como la densitometría, impedancia bioeléctrica, ecografía, activación de neutrones, tomografía computerizada (TC), absorciometría de doble fotón (DEXA), resonancia magnética nuclear (RMN) o técnicas dilucionales. Su uso es restringido a la investigación o a pequeñas colectividades debido a su alto coste y complejidad (Burniat W et al, 2002):

- Medidas antropométricas
 - o Medida de la circunferencia o perímetro de la cintura

Es uno de los métodos más utilizados para la valoración de la grasa abdominal y uno de los más precisos en la predicción de enfermedades metabólicas y mortalidad (Corrêa MM et al, 2016). Se ha determinado como el mejor predictor de la diabetes mellitus tipo II (DMT2) y de la obesidad (Ahmad N et al, 2016). Se determina mediante la localización del borde superior de las crestas ilíacas y por encima de ese punto se rodea la cintura con una cinta métrica, asegurando que la cinta esté ajustada pero sin comprimir la piel. El sujeto debe estar en bipedestación, sin ropa y relajado. A pesar de ser un parámetro sencillo de determinar, en la práctica la medida puede ser compleja ya que en ocasiones es complicado localizar las referencias anatómicas en pacientes obesos (Consenso SEEDO, 2007). En la Tabla 1.3 se muestra el valor de riesgo del perímetro de la cintura según las medidas del Adult Treatment Panel III (ATP-III) y de la International Diabetes Federation (IDF). La IDF redujo los valores de riesgo del perímetro abdominal debido a la controversia habida por las diferencias de perímetros entre las etnias (Misra A et al, 2005). Un trabajo realizado por Brotons et al, encontraron que el valor del perímetro de la cintura se correlaciona mejor en hombres con el valor plasmático de glucosa, y que la resistencia a la insulina muestra una buena correlación con el IMC y perímetro de la cintura en varones y sólo con el perímetro de la cintura en mujeres (Brotons C et al, 2008).

Tabla 1.3 Valores de riesgo del perímetro de la cintura por sexos según los criterios de la ATP III y de la IDF.

	HOMBRE	MUJER
ATP-III	≥ 102 cm	≥ 88 cm
IDF	≥ 94 cm	≥ 80

Individuos con un perímetro de la cintura por encima de lo recomendado tienen un 3,4 más de riesgo de padecer diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares (2,7), hipertensión (3,1) y muerte (Cunningham E, 2016).

- Índice cintura/cadera

Es aceptado como un buen indicador antropométrico de la obesidad central. Sin embargo, muchos estudios indican que el perímetro de la cintura es un mejor indicador de la grasa visceral y de sus cambios con el peso, así como del riesgo cardiovascular que el índice cintura/cadera (Consenso SEEDO, 2007; Cunnin Ahmad N et al, 2016). Esto es debido principalmente a que muchos pacientes obesos presentan un índice cintura/cadera bajo a causa de un alto perímetro de la cadera. Este parámetro se ha sugerido como la mejor medida antropométrica para estimar el riesgo de DMT2 (Ahmad N et al, 2016). Otros autores como Lorenzo C et al sugieren que es el mejor predictor del desarrollo de diabetes en mujeres (Lorenzo C et al, 2007).

Se ha propuesto un índice mayor de 1,0 en hombres y de 0,85 en mujeres como predictor del aumento del riesgo metabólico. Es un índice que aumenta con la edad y que es mayor en hombres debido a la diferencia en la distribución de la grasa (Bray GA et al, 1987; NIH, 1999).

- Pliegues cutáneos

Es una forma indirecta de determinar la cantidad de grasa corporal. Este método presenta varios inconvenientes como son la variabilidad en la medida según el profesional, la dificultad para medir pliegues grandes y que no determina la grasa visceral, solamente la subcutánea (Consenso SEEDO, 2007). Se han descrito más de 19 sitios para la medición de los pliegues cutáneos, y al menos 50 ecuaciones de predicción se utilizan con frecuencia para calcular la masa grasa. La mayoría de las ecuaciones incluye otros valores como la altura, el peso y otras variables antropométricas. El uso de pliegues cutáneos se basa en la suposición implícita de que existe una relación entre el tejido adiposo subcutáneo en localizaciones anatómicas determinadas y la grasa corporal. Esta relación depende de la edad, el sexo y el estado de salud (Fosbøl MØ y Zerahn B, 2015). La fórmula recomendada para la población caucásica incluye el pliegue del bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco (Jackson AS et al 1980).

- Análisis de la composición corporal

- Bioimpedancia o impedancia bioeléctrica

Este tipo de análisis de la composición corporal se basa en las propiedades conductoras eléctricas del cuerpo humano. Una corriente eléctrica pasa a través del compartimento con la resistencia más baja, el agua y electrolitos. La conductividad será proporcional a la cantidad de agua corporal total y al tejido con alta concentración de agua, como es el músculo esquelético salud (Fosbøl MØ y Zerahn B, 2015). Este tipo de análisis no se debe realizar si el paciente presenta algún tipo

de patología con la presencia de edemas (Wells JCK y Fewtrell MS, 2006). Es una herramienta que puede ser utilizada como complemento de la antropometría. Además, es fácil de usar y no es invasiva. (Moran JM et al, 2011).

En función del porcentaje de grasa corporal, podríamos definir como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasa por encima de los valores dentro de la normalidad; del 12 al 20% en varones adultos y del 20 al 30% en mujeres (Bray G et al, 1998, Consenso SEEDO, 2007).

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado la obesidad a nivel global como la epidemia del siglo XXI. El acelerado aumento de la prevalencia a nivel mundial ha hecho que se cree el término “*globesity*” (Aballay LR et al, 2013).

La prevalencia de la obesidad ha aumentado y continúa creciendo de forma alarmante en nuestra sociedad, así como en países de ingresos bajos y medianos (Consenso SEEDO, 2007) donde hasta hace unos años el principal problema para la salud pública era la desnutrición (Riggs N et al, 2013). La tasa de aumento anual de prevalencia de obesidad en países de Asia, África y Sud América es de 2 a 5 veces mayor, mientras que en Europa y América es de 0,25, demostrando las diferencias según el nivel de ingreso de los países (Erazo M, 2012). Afecta a individuos de todas las edades, sexos y condiciones sociales, afectando en mayor grado a los estatus socioeconómicos más bajos (Knutson KL, 2012). Está adquiriendo en los últimos años proporciones epidémicas con un total de 600 millones de obesos en el 2014, existiendo un 40% de la población adulta con sobrepeso (38% hombres y 40% mujeres) y un 13% con obesidad (11% de los hombres y un 15% de las mujeres), como se muestra en la figura 1.1 (OMS, 2013). Sin embargo, informes recientes del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades indican que la tasa de obesidad podría estar estabilizándose, debido a que los índices de obesidad se han mantenido constantes durante 5 años en hombres y aproximadamente 10 años en mujeres y niños (Landsberg L et al, 2013). La prevalencia de unos países a otros es muy variable, por ejemplo en el caso de China, Japón o algunos países de África no llegan al 5%, mientras que otros como es el caso de Samoa superan el 75%. Sin embargo, incluso en países donde la prevalencia es muy baja como en China, algunas de sus ciudades presentan un 20% de población obesa (Rodríguez-Rodríguez E et al, 2011).

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha duplicado en las últimas tres décadas, pasando de un 28,8% a un 36,9% en hombres y de un 29,8% a un 38% en mujeres (Vandevijvere S et al, 2015).

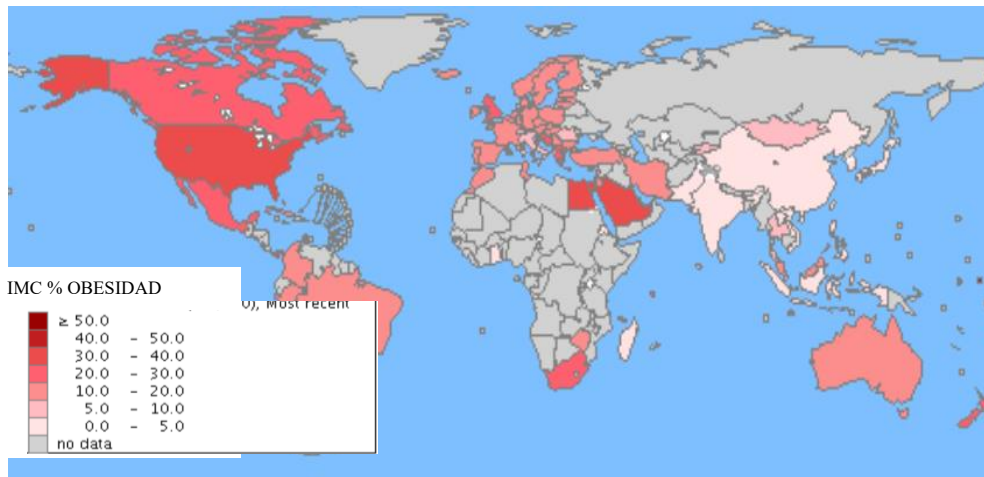


Figura 1.1 Porcentaje de obesidad global en el mundo (OMS, 2008).

La obesidad es la segunda causa de mortalidad prematura y evitable por detrás del tabaco (Bray GA et al, 2016; Moreno-Estebán B, 1999). En los últimos años se ha convertido en un problema de salud pública a nivel internacional que afecta a la calidad de vida, aumenta el riesgo de enfermedades y eleva los gastos sanitarios en todos los países (Mensah GA et al, 2004; Bray GA et al, 2016). Pacientes con obesidad mórbida presentan un aumento de la mortalidad total, además de diferentes problemas sociales, ya que en muchas ocasiones no se considera una verdadera enfermedad (Rubio MA et al, 2007). El coste sanitario que implica la obesidad en los países occidentales oscila entre el 2 y el 7% del presupuesto sanitario total (Kotchen TA, 2010). En nuestro país se ha estimado que unos 2.500 millones de euros anuales están destinados a este problema y a sus enfermedades relacionadas, que corresponde a un 7% del coste sanitario total (Rodríguez-Rodríguez E et al, 2011).

El estudio NHANES (US National Health and Nutrition Examination Survey) determinó que el porcentaje de pacientes obesos con un Índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ entre el año 2009 y el 2010 se triplicó en apenas doce meses, pasando del 13,4% al 36,1% en EEUU. En el caso de la obesidad mórbida (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) se produjo un aumento de un múltiplo de 6, desde el 0,9% al 6,6% en población americana. En la figura 1.2 podemos ver las diferencias de prevalencia entre el 1990 y el 2002. De acuerdo con este estudio más de un tercio

de la población de Estados Unidos es obeso, y su distribución se ha desplazado hacia valores más altos (Gupta PP et al, 2015). El 68% de la población americana tienen obesidad o sobrepeso (Kotchen TA, 2010). Se prevé que para el año 2030 el 100% de la población adulta americana presentará obesidad (Rodríguez-Rodríguez E et al, 2011). Además, de acuerdo al CDC y a diversos estudios existen grandes diferencias según raza (Kyrou I, 2014; Ogden CL et al, 2014) y nivel socioeconómico, siendo los individuos de raza negra los más afectados (47,8%) seguidos de los hispanos (42,5%), personas de raza blanca (32,6%) y en menor grado los asiáticos (10,8%). Además, se ha demostrado un mayor riesgo para diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en población japonesa, china y del sur de Asia que los caucásicos con sobrepeso y obesidad (Kyrou I, 2014) Personas de raza negra y mexicanos-americanos de mayores ingresos tienen más prevalencia de obesidad que los de menor ingreso. Esta tendencia no se ha observado en el sexo femenino, ya que las mujeres de menores ingresos tienen actualmente un mayor porcentaje de obesidad. Mujeres de un mayor nivel educativo presentan una menor probabilidad de padecer obesidad (Ogden CL et al, 2014).

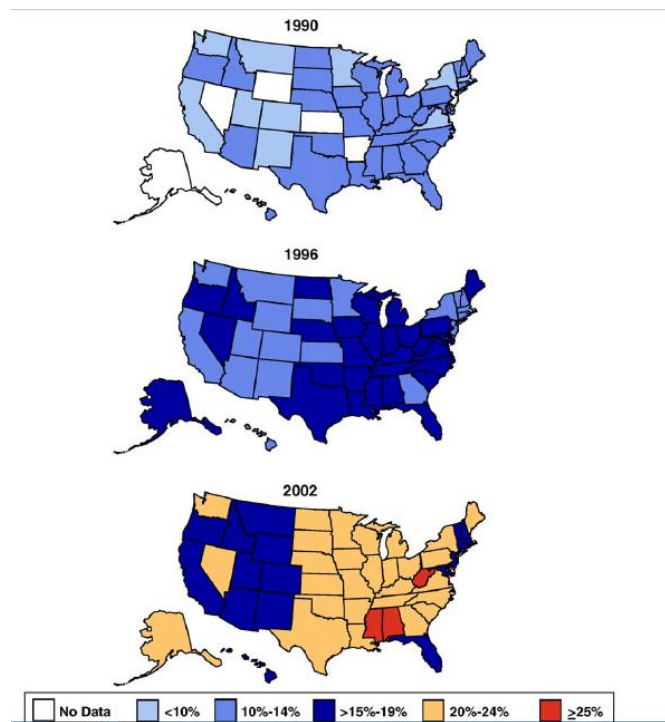


Figura 1.2 Tendencias de obesidad (definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) en población adulta de Estados Unidos en los años 1990, 1996, y 2002. (Mensah GA et al, 2004).

La prevalencia de obesidad en población europea es inferior a la descrita anteriormente en Estados Unidos, con una media del 17%. Además, esta prevalencia varía entre los diferentes países, desde un 28-25% en países como Hungría o Reino Unido hasta un 8% en Suiza o Italia (Figura 1.3), siendo actualmente más predominantes en los países este de Europa, así como en el Reino Unido (Gallus S et al, 2015). Por el contrario, Varo JJ et al determinó que la presencia de un gradiente este/sur y oeste/norte, existiendo hace una década una mayor prevalencia de obesidad en los países del Este y Sur de Europa (Varo JJ et al 2002). No existen diferencias por sexo en la media europea. Sin embargo, encontramos pequeñas variaciones individuales por países. Por ejemplo, en Malta, Noruega e Islandia existe una mayor prevalencia de hombres obesos, por el contrario, la prevalencia de mujeres es mayor en países como Turquía, Hungría o Letonia. No encontramos ninguna diferencia en Grecia, Reino Unido y República Checa. También encontramos en el continente europeo diferencias según estatus socioeconómico, siendo los individuos con un mayor nivel de estudios los que tienen menor prevalencia de obesidad (OECD, 2012).

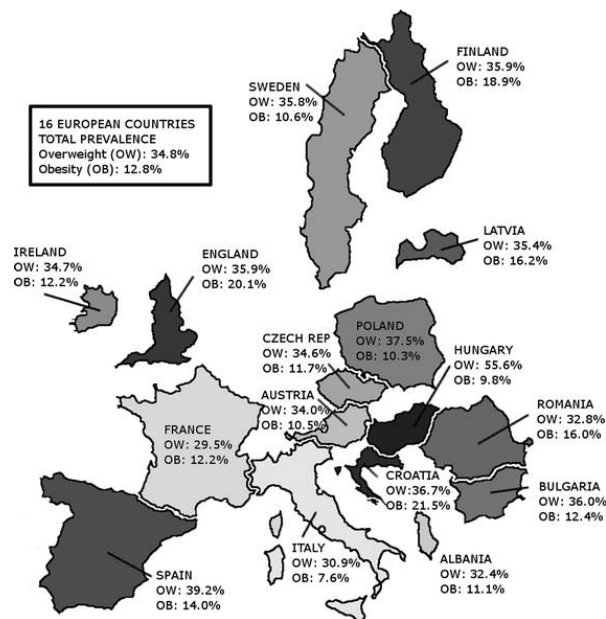


Figura 1.3 Porcentaje de población con sobrepeso y obesidad en población adulta de 16 países de Europa. Los países están coloreados de acuerdo a la prevalencia de sobrepeso/obesidad (claro relativamente baja prevalencia; oscuro relativamente alta prevalencia) (Varo JJ et al 2002).

La prevalencia de obesidad en población adulta española de acuerdo a los resultados del estudio ENRICA, se estima en un 22,9%, con una mayor prevalencia en hombres (24,4%) que en mujeres (21,4%). La distribución geográfica de la obesidad presenta un gradiente norte-sur por comunidades (Figura 1.4) (Gutiérrez-Fisac JL et al, 2012; Valdes S et al, 2014).



Figura 1.4 Distribución de la prevalencia de la obesidad por áreas geográficas y sexo. Estudio ENRICA (Gutiérrez-Fisac JL et al, 2012).

En la tabla 1.4 podemos observar el aumento de la prevalencia de la obesidad desde el 1987 hasta el 2012 (INE, 2012). De acuerdo al estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) ha habido un incremento del 34,5% en la prevalencia de la obesidad en 15 años. Para la población mayor de 65 años se estima una prevalencia de obesidad del 35% (30,9% en hombres y 39,8% en mujeres). Esta prevalencia es mayor en población anciana no institucionalizada (36%) que en ancianos institucionalizados (21%).

Tabla 1.4 Prevalencia de obesidad en población adulta española, 1987-2012 (INE, 2012).

Prevalencia de obesidad por sexo en población adulta española 1987-2012						
	1987	1993	2001	2006	2012	<i>Incremento absoluto entre 1987 y 2012</i>
Total	7,8	9,9	12,8	16,4	17	9,2
Sexo						
Hombres	7,3	9,4	11,9	16,5	18	10,7
Mujeres	8,4	10,4	13,6	16,3	16	7,6

Respecto a la población infantil, las cifras de obesidad han ido aumentando en las últimas décadas sobre todo en el sexo masculino y en edades prepuberales (Figura 1.5), alcanzando la cifra según datos del estudio ALADINO de 18,1 % (20,4 % en niños y 15,8 % en niñas) (ALADINO, 2015).

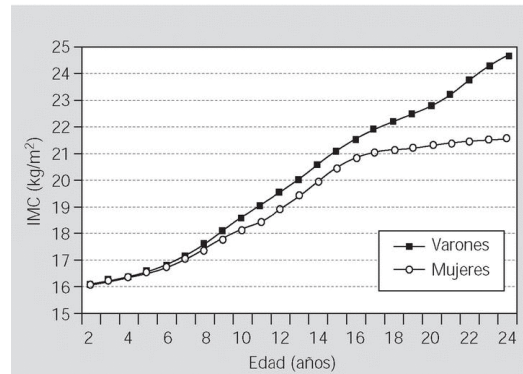


Figura 1.5 Representación del IMC por edad y sexo de acuerdo al estudio enKid.

El hecho de ser obeso en la infancia o adolescencia es un factor importante respecto al riesgo de tener obesidad en la edad adulta. Resultados del estudio de Laitinen et al demostró claramente como el IMC a los 14 años era el mejor predictor de la obesidad en población adulta. En la figura 1.6 se puede ver la tendencia de obesidad infantil en diferentes países de Europa (Formiguera X y Cantón A, 2004).

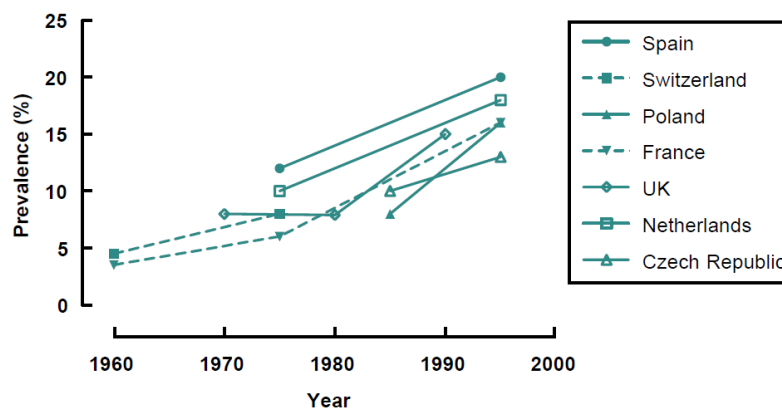


Figura 1.6 Tendencia de obesidad infantil en algunos países de Europa (Formiguera X y Cantón A, 2004).

En la Comunidad Valenciana el estudio de la obesidad se ha realizado a través de la Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana (Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, 2010). En la figura 1.7 se muestra el incremento de la prevalencia en los últimos años. En el año 2010 el 37,3% de la población adulta presenta sobrepeso, porcentaje ligeramente superior al de la anterior encuesta realizada en la Comunidad Valenciana, mientras que el porcentaje de población obesa, crece a lo largo de todo el periodo llegando a un 14,5% de la población valenciana. Existen grandes diferencias en la prevalencia de sobrepeso según el sexo, con un porcentaje del 45,4% en hombres frente al 29% de las mujeres. Por el contrario, en la obesidad, las diferencias entre sexos no son tan marcadas; 15% en hombre y 13,7% en mujeres. Por tanto, los resultados vistos en la Comunidad Valenciana presentan una tendencia al alza de obesidad, desde el 7,3% en 1991 hasta el 14,5% en el 2010.

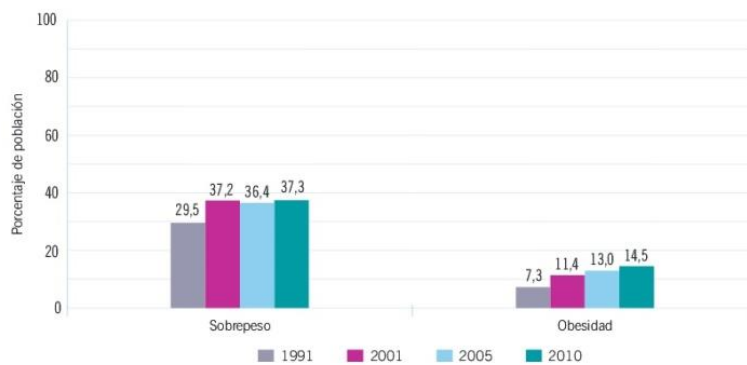


Figura 1.7 Evolución del sobrepeso y obesidad según las distintas Encuestas de Salud de la Comunidad Valenciana (Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, 2010).

1.1.2 Etiología

En 1926, Don Gregorio Marañón publicaba en uno de sus libros titulado “Gordos y flacos” la siguiente reflexión: “La palabra “gordo” resume multitud de conceptos de herencia, de costumbres, de carácter, de modalidades de la sensibilidad y de la inteligencia”. Realmente no se trata de un problema nuevo, es la consecuencia evolutiva de la más fácil disponibilidad y diversidad de alimentos entre los diferentes países, acompañado de un mejor conocimiento de las posibles consecuencias biológicas que provoca el sobrepeso. (Ingelmo S y Escalante CF;

1996). Lo que ahora es considerado una enfermedad, en el pasado pudo haber sido una ventaja cuando la comida era escasa y el gasto energético mediante actividad física era el modo de vida (Qianghua X y Struan FA, 2013).

La obesidad es debida al desequilibrio entre la energía ingerida y el gasto energético diario, como se muestra en la siguiente fórmula (Flatt JP, 1997; Weinsier RL et al, 1998, Bray GA, 1999, Hopkins My y Blundell JE, 2016). Aumentando el consumo de energía o disminuyendo el gasto energético aumenta la cantidad de grasa total (Bray GA, 1999).

$$\text{Balance energético} = \text{Consumo de energía} - \text{Gasto de energía}$$

El gasto energético se puede dividir en tres componentes: dos tercios de nuestro gasto es usado por el metabolismo basal (60-70% del gasto) que depende principalmente de la cantidad de masa magra. Este incluye la energía necesaria para el mantenimiento de la temperatura corporal, el gradiente de iones a través de las membranas celulares, las contracciones musculares, así como otros procesos metabólicos. El segundo componente es la termogénesis (5-10%), la energía disipada a través del efecto térmico de los alimentos y el último, la actividad o ejercicio (20-30%), que depende de la frecuencia, intensidad y duración del ejercicio (Weinsier RL et al, 1998; Bray GA, 1999).

Sin embargo, este enfoque es simplista y oculta la gran complejidad de la regulación del balance energético en el entorno de obesidad actual. Además, no tiene en cuenta el potencial de adaptación biológica y conductual para restaurar la homeostasis de la energía durante los períodos de déficit de energía o de sobrealimentación. La regulación del balance energético es un proceso dinámico en el que la alteración en uno de los componentes del balance energético produce la compensación por los otros componentes del sistema. Si el gasto energético y la ingesta de energía están vinculados como parte de un sistema biológicamente regulado, entonces debe existir un mecanismo que una el consumo de energía a la tasa de gasto energético (Hopkins My y Blundell JE, 2016). Algunos de estos mecanismos que producen el desequilibrio en el balance de energía son debidos a la falta de control en la ingesta o en el gasto energético, a fallos en la regulación de las reservas lipídicas o a desajustes en la distribución de los nutrientes en los tejidos (Consenso SEEDO, 2007).

1.1.2.1 Factores demográficos ambientales y del estilo de vida

La coincidencia en el tiempo de la epidemia de la obesidad y los cambios producidos en los hábitos y estilo de vida de la población mundial, principalmente en la actividad física y la dieta, hace que sean considerados los “culpables” de esta situación. Sin embargo, esto es una opinión muy ingenua, ya que existen otros factores socioculturales, demográficos, nutrigenéticos y de otras ciencias ómicas como la microbiótica, que afectan a este incremento de la obesidad (Mensah GA et al, 2004; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013).

Algunos de estos factores son los factores sociodemográficos. En la mayoría de estudios realizados en población adulta en España, la prevalencia de obesidad es mayor en hombres y aumenta con la edad, alcanzando el máximo peso a los 60 años. Existe una relación inversa entre el nivel cultural y la prevalencia de obesidad, es decir, a menor nivel educativo, mayor prevalencia. En niños y adolescentes esto se ve más influenciado en niñas y depende del nivel cultural de la madre. (Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013). Respecto al nivel socioeconómico es diferente dependiendo del desarrollo del país. En los países industrializados la mayor prevalencia de obesidad recae en los grupos socioeconómicamente más desfavorecidos, mientras que en los países menos desarrollados, son los individuos que tienen un estatus más elevado, los que tienen una mayor prevalencia de obesidad. Por último, la industrialización ha producido cambios en el estilo de vida por la construcción de las viviendas, así como en los avances tecnológicos y mecánicos (Popkin BM et al, 2012; Malik VS et al, 2012), y esto ha afectado a la realización de ejercicio físico. La falta de ejercicio o sedentarismo es un factor cada vez más importante al ir asociado al desarrollo de las nuevas tecnologías, y de la evolución de la sociedad en busca de la comodidad y de la realización del mínimo esfuerzo físico, al ser sustituido por el trabajo de maquinaria o elementos que producen bienestar (Wee CC et al, 1999). Áreas con una gran densidad de población con pequeños espacios recreativos al aire libre limita la oportunidad de pasear o realizar actividades físicas (Hu FB, 2008; Malik VS et al, 2012). Además, actividades de ocio del tiempo libre se han convertido en la actualidad en más sedentarias, cambiando las actividades al aire libre por las de interior (ver la televisión, uso de internet o de videojuegos) (Misra A y Khurana L, 2008).

Cambios en la disponibilidad de una mayor variedad de alimentos ha sido más pronunciada en las últimas décadas que el cambio que ha producido los factores sociodemográficos en la actividad física. Además, otro factor importante del estilo de vida es la calidad del sueño. Diversos estudios han sugerido que

trastornos en el sistema circadiano (cronotranstornos (CD)) mediante un inadecuado sueño (Knutson KL, 2012; Garaulet M et al, 2010) pueden producir obesidad. CD puede también ser producido por alteraciones en la maquinaria molecular del ritmo circadiano. BMAL1 (Brain & muscle ANRT-like protein-1), PER2 (Period Circadian Protein-2) y CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), entre otras clock proteínas tienen un rol específico en la fisiología y en el ritmo circadiano (Garaulet M et al, 2010).

1.1.2.2 Factores genéticos

Como hemos visto anteriormente, la obesidad es el resultado de una ecuación compleja que va más allá de la simple fórmula del balance calórico, y una parte de esta ecuación forma parte la genética. Es bien sabido por todos, la influencia del componente familiar en relación al sobrepeso y la obesidad, pero ha sido en los últimos años cuando se ha podido objetivar el componente hereditario implicado en el desarrollo de esta alteración.

Actualmente, existen más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas que se han asociado o vinculado con la obesidad humana, y en cada actualización se agregan más a esta lista de candidatos (Pérusse L et al, 2005). Los factores genéticos en humanos podrían explicar hasta un 40% de la variabilidad del peso en estudios de segregación familiar y hasta un 80% en investigaciones con gemelos (Perusse L y Bouchard C, 1993). Estudios en gemelos han permitido evaluar el componente genético a partir del hecho de que los gemelos monozigotos (MZ) son genéticamente idénticos, mientras que los gemelos no idénticos dizigotos (DZ) comparten el 50% de su material genético. La correlación en la cantidad de masa grasa entre MZ ha sido informado desde el 70 al 90%, mientras que en gemelos DZ es de un 35-40% (Qianghua X y Struan FA, 2013; Alburquerque D et al, 2015). Además, se ha visto como en familias adoptivas no existía una correlación entre el IMC y los padres adoptivos y sí con los padres biológicos (Stunkard AJ, 1986; Alburquerque D et al, 2015), sugiriendo que los factores hereditarios justifican un porcentaje de las diferencias en los IMC de los individuos adultos (Ingelmo, A; Escalante, C. F; 1996). Recientemente, Silventoinen et al realizaron una revisión sobre estudios en gemelos y en adopciones, sugiriendo que los factores genéticos podrían tener un efecto mayor en el IMC que los factores medioambientales (Silventoinen et al, 2010).

Cuando un solo gen puede producir obesidad se llama obesidad monogénica o mendeliana. Si es influida por más de un gen, se determina poligénica. La aditiva contribución de muchos genes confiere diferentes grados de

susceptibilidad, ya que la acción combinada de los genes puede producir variaciones en el fenotipo. En ambos casos la obesidad está influenciado por factores medioambientales. Con la llegada del Proyecto Genoma Humano (1900-2003), millones de secuencias de ADN fueron descubiertas en el genoma humano. Esta gran base de datos de polimorfismos abrió una enorme oportunidad de estudiar una gran diversidad de enfermedades complejas (Alburquerque D et al, 2015).

La obesidad monogénica afecta al 5% de la población (Farooqi S y O’Rahilly S, 2005). Existen más de 200 tipos que están asociados con formas homocigotas de una mutación en un gen. Existen dos formas de obesidad mendeliana, la sindrómica o ligada al cromosoma X y no sindrómica. Muchas de estas mutaciones se caracterizan por un inicio temprano de la patología y con la manifestación de un fenotipo extremo (Alburquerque D et al, 2015). Más de 200 mutaciones (no sindrómica) que causen obesidad han sido encontradas y estas mutaciones se localizan en tan sólo 10 genes (Rankinen T et al, 2005). Principalmente se encuentran implicados en la codificación y síntesis de proteínas implicadas en la regulación del apetito (Barsh GS et al, 2000), en la regulación de las reservas lipídicas o en la distribución de nutrientes entre los tejidos (Consenso SEEDO 2007). Existen 8 mutaciones monogénicas (Tabla 1.5) bien conocidas entre las que se encuentran, el gen de la leptina (LEP), el receptor de la leptina (LEPR), de la carboxipeptidasa E, prohormona convertasa 1 (PCSK1), proopiomelanocortina (POMC), receptores de la melanocortina 3 y 4 (MC4R), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2* (NTRK2) y *single-minded homolog 1* (SIM1).

Tabla 1.5 Principales mutaciones monogénicas. (Albuquerque D et al, 2015).

Gene name	Gene symbol	Chromosome location	Mutations	Obesity phenotype
<i>Non-syndromic forms</i>				
Leptin	<i>LEP</i>	7q32.1	ΔG133, Arg105Trp	Extreme, early-onset obesity, hyperphagia
Leptin receptor	<i>LEPR</i>	1p31.3	Exon 16 splice donor G→A	Extreme, early-onset obesity, hyperphagia
Pro-opiomelanocortin	<i>POMC</i>	2p23.3	G7013T, 7133delC, C3804A, A6851T, 6906delC, 6996del, 7100insGG, 7134delG	Early onset obesity
Proconvertase 1	<i>PCSK1</i>	5q15	Gly483Arg, A→C + 4 intron 5 donor splice site, Glu250Stop, Del213Ala	Childhood onset obesity, elevated proinsulin, hypocortisolemia, depressed POMC, reactive hypoglycemia
Melanocortin-4 receptor	<i>MC4R</i>	18q21.32	>150	Early onset obesity, hyperphagia, increased fat mass, increased lean mass
Brain-derived neurotrophic factor	<i>BDNF</i>	11p13	46, XX, inv(11) (p13p15.3)	Severe obesity, Hyperphagia, body weight
Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2	<i>NTRK2</i>	9q22.1	Y722C	Severe early onset obesity, hyperphagia
Single-minded homolog 1	<i>SIMI</i>	6q16.3	<i>de novo</i> balanced translocation 1p22.1 and 6q16.2	Early-onset obesity, hypotonia, developmental delay
Syndrome	Gene	Chromosome location	Obesity phenotype	
<i>Syndromic forms</i>				
Prader Willi syndrome (PWS)	<i>Contiguous gene disorder</i>	15q11-13	Neonatal hypotonia, poor feeding, evolving into extreme hyperphagia, central obesity	
Bardet-Biedl syndrome (BBS)	<i>BBS1-BBS12</i>	11q13.2	Progressive late childhood obesity	
Alstrom syndrome	<i>ALMS1</i>	2p13.1	Mild truncal obesity	
WAGR syndrome	<i>BDNF</i>	11p14.1	Obesity	
16p11.2 deletion		16p11.2	Progressive obesity	

Por otra parte, desde la de los 80 se conocen mutaciones en determinados genes responsables de la aparición de enfermedades con fenotipos clínicos como problemas mentales o desarrollo anormal de órganos que cursan con obesidad mórbida, existiendo más de 30 desórdenes (Ichihara S y Yamada Y, 2008).

Sin embargo, estas mutaciones sólo explican una pequeña parte de la contribución genética a la obesidad, y no explica el aumento de la prevalencia de la obesidad. Es por esto por lo que la mayor parte de los casos actuales de obesidad se deben a la influencia de varios genes (obesidad poligénico) junto con factores medioambientales, figura 1.8 (Bell CG et al, 2005; Frayling TM et al, 2007, González-Giménez, 2007).

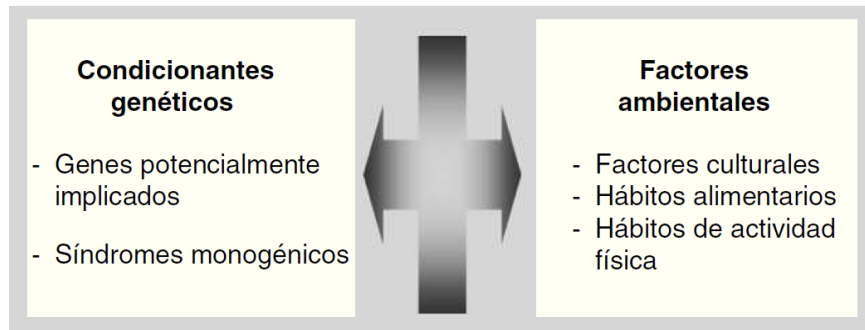


Figura 1.8. Factores implicados en el desarrollo de la obesidad (González-Jiménez, 2011).

Los factores genéticos y epigenéticos, sin duda, contribuyen a la susceptibilidad de un individuo o a la resistencia de la pérdida de peso (y la variabilidad en las respuestas biológicas y de comportamiento subyacentes), pero vale la pena señalar que los estudios de asociación de genoma completo en la actualidad sólo capaz de explicar una pequeña proporción de la variación entre sujetos del peso corporal o el índice de masa corporal (Farooqi IS, 2014).

1.1.2.3 Otros factores que influyen en la obesidad

Existen otros factores que están asociados con el aumento del sobrepeso o la obesidad, y uno de ellos es el consumo de calcio. El nivel de calcio está inversamente relacionado con el riesgo de tener sobrepeso; un alto consumo de calcio dietético está asociado con un IMC menor, además de disminuir la resistencia a la insulina (Pereira MA et al, 2002). El cese del hábito tabáquico es otro factor que aumenta el acúmulo de grasa corporal (O'Hara P et al, 1998), entre 2 y 10 kg de peso (Consenso SEEDO 2007). Se ha comprobado que en animales de experimentación la infección con ciertos virus y toxinas puede producir obesidad (Bray GA y Champagne CM, 2005; Bray GA, 2006).

La toma de varios fármacos está asociado al aumento de peso, incluyendo una variedad de hormonas (anticonceptivos), fármacos psicoactivos (antidepresivos y antipsicóticos) (Allison DB et al, 1999), tratamiento con corticoides, antiepilépticos (valproato) y antiglucomiantes (Rodríguez-Carranza R, 2002; Bray GA y Champagne CM, 2005). El grado de aumento de peso depende de la dosis y del tipo de fármaco.

Otros síndromes menos frecuentes como el síndrome de Cushing son causados por el aumento plasmático de cortisol que aumenta la adiposidad y en

consecuencia de obesidad (Pijl H et al, 2001; Franco C et al, 2005; Miller KK et al, 2005). También enfermedades endocrinas como el hipotiroidismo influyen moderadamente en el aumento del peso al disminuir la tasa metabólica (Bray GA et al, 2000).

Todos estos factores que influyen en mayor o menor grado en el desarrollo o agravamiento de la obesidad, deben ser considerados para establecer políticas de prevención o intervención. En la tabla 1.6 se observa un resumen de los factores que afectan a la obesidad.

Tabla 1.6 Etiología de la obesidad. Modificado de Bray GA. (Mensah G et al, 2004).

Influences that increase the risk of obesity in adulthood
Prenatal and early life
Maternal caloric intake during pregnancy
Maternal smoking
Diabetes in the mother
Birth weight
Absence or short duration of breastfeeding
Parental obesity
Obesity in childhood and adolescence
Later life
Pregnancy
Postmenopausal factors
Sedentary lifestyle
Absence of regular physical activity
Absent or low work-related activity
Absent recreational physical activity
Prolonged television watching
Absence of policy and environmental supports that enable physical activity and good nutrition
Diet, drugs, and specific disorders
Excess energy intake and pattern of eating

- Overeating
- Frequent eating
- High dietary fat intake
- Night-eating syndrome
- Binge-eating disorder
- Progressive hyperphagic obesity
- Drug and hormone use
 - Some antipsychotic drugs
 - Some antidepressant drugs
 - Intensity of insulin use
- Neuroendocrine disorders
- Genetic and congenital disorders
- Disabilities that involve physical and sensory impairments
- Psychologic factors
- Other factors
 - Cessation of smoking
 - Ethnicity
 - Socioeconomic factors
 - Poor mental health

1.1.3 Factores relacionados con el desarrollo de la obesidad

El sobrepeso y la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para un amplio rango de enfermedades crónicas (Huxley R et al, 2010).

1.1.3.1 Diabetes Mellitus tipo 2

Diabetes mellitus representa un grupo de desórdenes metabólicos caracterizados por el desarrollo de hiperglucemia; diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes secundaria a daño pancreático, diabetes inducida por drogas y diabetes de la edad madura que se presenta en el joven (MODY) (ADA, 2014). Dentro de la diabetes es la DMT2 la alteración metabólica más prevalente (Pescador N et al, 2013; Coope A et al, 2015). La prevalencia global de diabetes es de alrededor de 284 millones de personas, el 6,4% de la población y se prevé que en el 2030 aumente hasta el 7,7% de la población mundial (Shaw JE et al, 2010; Farag YMK y Gaballa MR: 2011). El 90-95% del total de diabéticos son diabéticos de tipo 2 (Mensah GA et al, 2004; Kyrou I et al, 2014). Población de raza negra tienen mayores índices de diabetes (11,9%) entre todas las razas, adultos con

menor nivel educativo presentan mayor prevalencia. Más del 16% de población americana de 60 años o más han sido diagnosticados como diabéticos (Mensah GA et al, 2004). La prevalencia de obesidad en nuestro país es del 9,4%, siendo mayor en hombres (10,6%) que en mujeres (8,2%), tal y como se muestra en la figura 1.9 (OMS, 2016).

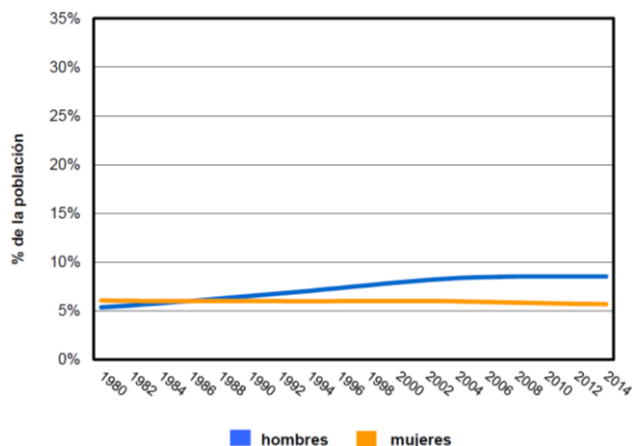


Figura 1.9 Tendencia de la proporción de diabetes en España (OMS, 2016).

La DMT2 está caracterizada por un aumento de los niveles de glucosa debido a una resistencia a la insulina o por disfunción secretora de las células beta pancreáticas (Pescador N et al, 2013; Taylor R, 2013; Coope A et al, 2015), además de otros problemas metabólicos asociados con un aumento del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares (Mensah GA et al, 2004). Las complicaciones son debidas a la presencia de esta patología durante largo tiempo e incluye problemas cardiovasculares, vascular, enfermedades periodontales, retinopatías, nefropatías y neuropatías (Frag YMK y Gaballa MR: 2011). Los factores de riesgo asociados a la DMT2 incluyen la obesidad, inactividad física, estilo de vida sedentario, factores genéticos, factores dietéticos (carbohidratos simples y grasas), inflamación (Mensah GA et al, 2004; Coope A et al, 2015), exposición a diabetes en el útero, bajo peso al nacer (Mensah GA et al, 2004), destete precoz de la lactancia materna (Pettitt DJ et al, 1997) y factores socioeconómicos (Mensah GA et al, 2004; Coope A et al, 2015). La diabetes tipo 2 es la mayor comorbilidad de la obesidad, y por este motivo el término “*diabesity*” y “diabetes dependiente de obesidad” son usados con frecuencia. Aproximadamente la mitad de los individuos diagnosticados con DMT2 es obeso. El factor de riesgo más potente en la DMT2 es la obesidad (Mensah GA et al, 2004; Malnick SD y Knobler H, 2006), y su asociación es alta en ambos géneros y en todos los grupos

étnicos (Malnick SD y Knobler H, 2006). Por cada incremento de una unidad en el IMC aumenta un 12% el riesgo de diabetes (Mensah GA et al, 2004). Diversos estudios han demostrado como un mayor IMC está asociado con el desarrollo de DMT2. *Nurses Health Study* mostró un riesgo de 40 ajustado por edad en mujeres con un IMC ≥ 31 kg/m², comparado con mujeres con un IMC < 22 kg/m². Resultados similares se obtuvieron en el estudio *Health Professionals Follow-up Study* en hombres. IMC ≥ 35 kg/m² tras ajustar por edad fue asociado a un riesgo para diabetes de 60,9 respecto a un IMC < 23 kg/m² (Malnick SD y Knobler H, 2006).

La explicación del desarrollo de DMT2 en individuos obesos es que en un primer momento aparece una resistencia a la insulina, durante el cual se mantienen los niveles de glucosa cerca de la normalidad al compensar con hiperinsulinemia. El posterior aumento de la glucemia ocurre como consecuencia del fallo en la producción de insulina por las células beta del páncreas (Cătoi AF et al, 2015). La obesidad contribuye a la descompensación de las células beta y al daño en la secreción de insulina como consecuencia del estado de resistencia a la insulina y produce efectos glucotóxicos y lipotóxicos en el páncreas. Lipotoxicidad puede causar disfunción en las células beta dependiendo del nivel de ácidos grasos libres y de la predisposición genética para la DMT2 del individuo (Kyrou I et al, 2014). Es bien sabido como los ácidos grasos libres pueden desencadenar inflamaciones metabólicas y resistencia a la insulina a partir de distintos mecanismos (Coope A ET AL, 2015).

Numerosos estudios han publicado los beneficios de la pérdida de peso en la prevención de DMT2, reduciendo significativamente el riesgo y el desarrollo de la enfermedad (Mensah GA et al, 2004, Kyrou I et al, 2014; Müller-Stich BP et al, 2015), confirmando que la DMT2 puede ser retrasada o prevenida en pacientes con prediabetes (Mensah GA et al, 2004). El consumo de fibra insoluble mejora la sensibilidad a la insulina y el riesgo de desarrollar DMT2, y el de proteínas está asociado a un incremento de la saciedad y pérdida de peso (Kyrou I et al, 2014). Un programa de prevención de diabetes consiguió modificaciones en el estilo de vida y obtuvieron como los pacientes que realizaban 150 minutos de ejercicio físico por semana, perdían un 7% de su peso y como resultado una reducción del 58% de la incidencia de diabetes; otros individuos a los que se les administraba tratamiento con metformina consiguió una reducción del 31% comparado con el placebo (Figura 1.10) (Mensah GA et al, 2004).

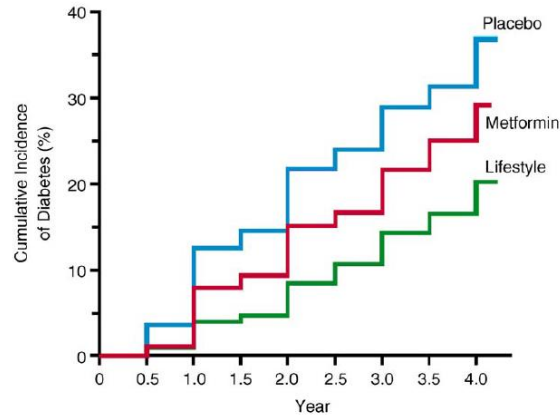


Figura 1.10 Incidencia acumulada de diabetes. La incidencia de diabetes difiere significativamente entre los tres grupos ($P < 0,001$) (Mensah GA et al, 2004).

1.1.3.2 Hipertensión Arterial

La OMS define la hipertensión (HTA) o tensión arterial alta como un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. HTA es definida cuando se presenta una tensión sistólica igual o superior a 140 mmHg y/o una tensión diastólica ≥ 90 (OMS, 2015; Subasinghe AK et al, 2016). Los hombres presentan una mayor prevalencia de HTA, sin embargo, son las mujeres las que tienen una mayor conciencia, cuidado y control de la enfermedad (Galdas PM et al, 2005; Chow CK et al, 2013), al igual que los individuos con un mayor nivel educativo (Kearney PM et al, 2005; Chow CK et al, 2013).

La HTA es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y muerte a nivel global (Taverny G et al, 2016). El estudio Framingham determinó la asociación directa entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular, además del poder predictor de enfermedad cardiovascular de la hipertensión sistólica (O'Donnell CJ y Elosua R, 2008). Complicaciones derivadas de la HTA son la causa de aproximadamente unas 7,5 millones de muertes cada año en el mundo según datos de la OMS (12,8% del total de defunciones), la mitad de las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía son producidas por la tensión elevada (OMS, 2015; OMS, 2015 (b); Taverny G et al, 2016). Para individuos con edades comprendidas entre los 40 y los 70 años, cada aumento de

20 mmHg en la presión arterial sistólica o de 10 mmHg en la diastólica multiplica por dos el riesgo de ECV (O'Donnell CJ y Elosua R, 2008).

Las principales causas que han producido un aumento en la prevalencia de la HTA es la adopción de un estilo de vida occidental, con un incremento del consumo de tabaco, alcohol, sedentarismo, obesidad, dieta inadecuada y otros factores de riesgo (Ajay VS et al, 2005). La asociación causal entre la obesidad y la presión arterial elevada ha sido demostrada en numerosos estudios (Chiang BN et al 1969; Doll S et al, 2002; Wilson PW et al, 2002; Formiguera X y Cantón A, 2004; Malnick SDH y Knobler H, 2006; Kotchen TA, 2010; Dorresteijn JAN et al, 2012), incluso en individuos delgados que han incrementado su peso (He J et al, 1994). Un 10% de aumento en el IMC está asociado con elevaciones de la presión sistólica de 3,9 mmHg, y es importante para la progresión desde prehipertenso a hipertenso. Por cada 5% de peso ganado aumenta la odds ratio un 20-30% el riesgo de hipertensión (Paffenbarger RS Jr et al, 1989 Vasan RS et al, 2001; Kotchen TA, 2010; Dorresteijn JAN et al, 2012).

El perímetro de la cintura y el índice cintura cadera (grasa central) es un factor determinante más fuerte incluso que el IMC (Sironi AM et al, 2004; Lee CM et al, 2008; Kotchen TA, 2010). Kidambi et al encontró en población afroamericana una asociación entre la resistencia a la insulina y los niveles de hipertensión en hombres, posiblemente causado por la obesidad androide (Kidambi S et al, 2008). La obesidad, especialmente la obesidad severa, confiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial (Parker ED et al, 2016). Por el contrario, pérdidas de peso en sujetos obesos se asocia con un descenso de la presión arterial independientemente del género o la raza (Malnick SDH y Knobler H, 2006). Un metaanálisis realizado en diversos ensayos clínicos controlados observaron como por cada kg de peso perdido disminuía 1 mmHg ambas tensiones arteriales (Neter JE et al, 2003; Malnick SDH y Knobler H, 2006; Siebenhofer A et al, 2011).

El consumo de sal, azúcar, grasas saturadas, alcohol y tabaco están asociados a la ganancia de peso, obesidad y ECV. Diferentes estudios muestran como existe una relación causal entre el alto consumo de sal crónico y el desarrollo de HTA (Intersalt Cooperative Research Group, 1998; OMS, 2015). Esto es debida a la reducida habilidad del riñón de excretar sal, y del impacto en los vasos sanguíneos. La tensión arterial de los individuos obesos es más sensible a los efectos del sodio y produce un aumento de la actividad del Sistema Nervioso Simpático. Un metaanálisis realizado en 18 poblaciones determinó que el impacto de la sal en la tensión arterial era mayor en población magra (Subasinghe AK et al,

2016). Reduciendo el consumo de sal de 12 g/día a 9 g/día se disminuyen un 22% la incidencia de infarto. En Europa el 70-75% del consumo de sal está escondida en comidas procesadas u otros productos industriales. Solamente el 25-30% del consumo de sal puede ser controlado por el consumidor. Disminuciones del consumo de sal por debajo de 5 g (2000 mg de sodio) por persona y día está asociado a menor riesgo cardiovascular (OMS, 2015). Combinando la reducción de sal, disminuyen el consumo de grasas saturadas y eliminando las grasas trans se produce un gran impacto sobre la tensión arterial (OMS, 2015). El consumo de tabaco crónico provoca la rigidez arterial crónica que persiste años después de dejar de fumar. Asimismo, el consumo de tabaco está asociado al de alcohol, exponiéndose así a múltiples factores de riesgo asociados a la HTA (OMS, 2015). El consumo de alcohol está directamente asociado a una tensión arterial elevada, que aumenta si el consumo se incrementa. Esto se observa principalmente en individuos bebedores. La relación entre el consumo de alcohol y la hipertensión es todavía desconocida (OMS, 2015). El tabaco produce activación del sistema nervioso simpática, estrés oxidativo y efecto vasoconstrictor asociado con el aumento de la inflamación relacionada con la hipertensión.

La obesidad relacionada con la hipertensión puede representar un fenotipo hipertensivo influenciado por factores genéticos. Algunos genes asociados con la adiposidad pueden contribuir al desarrollo de HTA en individuos con obesidad y sobrepeso, por ejemplo; factor de necrosis tumoral- α , receptor β 3-adrenérgico y G-protein β 3 subunit (Pausova Z et al, 2002; Kotchen TA, 2010). Sin embargo, hasta la fecha, no han sido identificados los factores genéticos específicos que relacionen la alta heredabilidad de hipertensión y/o obesidad (Kotchen TA, 2010). Además, otros factores medioambientales y fisiológicos pueden contribuir al impacto de la obesidad en la presión arterial. La comprensión de los mecanismos por los que la obesidad es capaz de causar hipertensión puede tener importantes implicaciones terapéuticas, ya que son complejos e interdependientes. (Kotchen TA, 2010). Algunos de estos mecanismos incluyen el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático (SNS), desregulación metabólica (incluyendo hiperinsulinemia, desequilibrio de adipocitoquinas, e incremento de las citoquinas inflamatorias) (Kotsis V et al, 2010; Kang YS, 2013). La activación del SRAA es un factor clave que contribuye a la obesidad. Angiotensina II, es un potente vasoconstrictor junto con la aldosterona y otros metabolitos del SRAA y son bien conocidos por su relación entre la obesidad y la hipertensión. Numerosos mecanismos han sido considerados como la causa de la activación de SRAA, como el tejido adiposo, especialmente adipocitos viscerales que producen la generación de angiotensina II y aldosterona. Además, el tejido

adiposo es una buena fuente de inflamación producida por la obesidad a partir de diferentes moléculas (IL-6, TNF- α o iNOS). La hiperinsulinemia en la obesidad es un posible factor en la hipertensión asociado a la hipertensión, debido a la activación del SNS por parte de la insulina. Además, la insulina tiene una acción directa sobre el riñón estimulando la retención de sodio. Otro factor que contribuye a este hecho es la rigidez vascular influenciada por adipocitoquinas (leptina) e hiperinsulinemia. En individuos obesos se produce una disminución de óxido nítrico que produce una vasoconstricción favoreciendo el aumento de la tensión arterial (Raj L, 2006; Kotsis V et al, 2010; Dorresteijn JAN et al, 2012; Kang YS, 2013). Incrementos de la resistencia microvascular aumenta la presión sanguínea y disminuye el flujo sanguíneo a diferentes órganos, incluyendo el músculo esquelético, desembocando en problemas metabólicos (Kotsis V et al, 2010; Dorresteijn JAN et al, 2012; Kang YS, 2013)

Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento en el diagnóstico de HTA del 30% (Doroszko A et al, 2016), debido a la sencillez en la detección de este problema (Taverny G et al, 2016). La prevención y el control de esta patología se puede obtener mejorando la composición y producción de los alimentos, así como con tratamientos antihipertensivos en prevención secundaria (Oparil S y Schmieder RE, 2015), aunque no existe evidencia suficiente para indicar que antihipertensivo es mejor que otro en los casos de obesidad (Rahmouni K et al, 2005). Diversos estudios indican que la realización de ejercicio físico a niveles altos y regulares reduce los valores de presión arterial (Wenzel D et al, 2009).

1.1.3.3 Dislipemia

La dislipemia es una patología que se produce como resultado de alteraciones en los niveles de lípidos plasmáticos (Oguejiofor OC et al, 2012). Se caracteriza por un aumento severo de triglicéridos (≥ 150 mg/dl), incremento moderado de colesterol total (≥ 200 mg/dl), ligero de lipoproteínas de baja densidad y su fracción (LDL ≥ 130 mg/dl), así como una disminución de lipoproteínas de alta densidad (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres) (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III; NCEP/ATP III) (Ruotolo G et al, 2003; Formiguera X y Cantón A, 2004; Malnick SDH y Knobler H, 2006; Oguejiofor OC et al, 2012; Klop B et al, 2013; Chandra KS et al, 2014; Pratt RE et al, 2014). La dislipemia es una de las principales causas de muerte en ambos sexos en todas las razas y etnias en Estados Unidos (Oguejiofor OC et al, 2012). En España se observa una cierta variabilidad según el año en el que se realizó el estudio, la población incluida, la metodología y los límites utilizados para el

diagnóstico de dislipidemia (Millán J et al, 2012). A principios de los años 90, los estudios poblacionales evidenciaron una prevalencia de obesidad del 18,6% en hombres y 17,6% en mujeres, pero cuando el límite descendió hasta los valores actuales, el porcentaje aumentó hasta el 56,7 y 58,6% respectivamente (Vegazo O, et al, 2006). El Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA) realizado en población adulta entre el 2008 y 2010, obtuvo una prevalencia de dislipemia del 50 % (48 % en varones y 52 % en mujeres) (Banegas JR, 2013). Resultados similares se encontraron en otros estudios (50-60%). Estas cifras son semejantes a la de diferentes países europeos, sin embargo, la concentración de c-HDL es más elevado en nuestro país (Vegazo O, et al, 2006). Muchos de estos pacientes que presentan este factor de riesgo desconocen su situación y no se encuentran tratados (Vegazo O et al, 2006; Banegas JR et al, 2006; Oguejiofor OC et al, 2012), pudiendo derivar en graves problemas de salud.

Numerosos estudios han demostrado la fuerte relación entre el colesterol total y el riesgo cardiovascular (Yamada M et al, 1997; Oguejiofor OC et al, 2012; Gordon B et al, 2014). Además, el nivel de lípidos juega un papel importante en el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas como el síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 o sarcopenia (Lakka TA y Laaksonen DE, 2007; Drew BG et al, 2012; Vickers KC y Remaley AT, 2014). La dislipemia asociada a la obesidad tiene un papel clave en el desarrollo de aterosclerosis y ECV. La obesidad, principalmente en forma de obesidad central, se asocia con incrementos de los TG y disminución del c-HDL (Bray GA, 2004). El efecto de la obesidad en los niveles de c-LDL no está muy claro. Individuos jóvenes varones tienen concentraciones de c-LDL mayor que los sujetos con normopeso, sin embargo, en los hombres de mediana edad y ancianos, existen diferencias mínimas respecto a este parámetro (Denke MA et al, 1993; Howard BV et al, 2003; Formiguera X y Cantón A, 2004). El National Health and Nutrition Examination Survey indicó la presencia de alteraciones lipídicas en el 41% de los adolescentes con un IMC ≥ 95 del percentil. La presencia de concentraciones bajas de c-HDL y de hipertrigliceridemia se encuentran metabólicamente relacionados y su combinación ha sido denominado “dislipidemia aterogénica”, que a su vez está caracterizada con un aumento de los niveles de las partículas LDL de pequeño tamaño, con un nivel de c-LDL normal y con resistencia a la insulina (Vega GL, 2004; Chandra KS et al, 2014). Las partículas LDL de pequeño tamaño son más densas que el c-LDL, ya que su tamaño favorece el movimiento a través del endotelio determinando la formación de la placa y son más susceptibles de oxidarse. Por este motivo, el riesgo cardiovascular es mayor en individuos con este tipo de partículas (Formiguera X y Cantón A, 2004; Klop B et al, 2013).

En los individuos obesos el proceso de lipólisis de lipoproteínas ricas en TG se encuentra dañado y es debido a la disminución en la expresión de ARNm de la LPL en el tejido adiposo y músculo-esquelético. La LPL contribuye a la depleción de los TG. En presencia de hipertriglicemia el contenido de TG y LDL aumenta mediante la actividad de la CETP, formando pequeñas partículas de LDL al ser estas dos moléculas hidrolizadas por la lipasa hepática. El desarrollo de pequeñas partículas de LDL en la obesidad es principalmente debido al aumento de la concentración de TG y no al de la grasa corporal (Klop B et al, 2013). Estas partículas son metabolizadas muy lentamente, lo que aumenta la aterogeneidad (Packard, CJ, 2003). Restos de quilomicrones y LDL pueden migrar hacia el sub-endotelio donde son ingeridos por los macrófagos (Ascaso J et al, 2007; Klop B et al, 2013). De forma alternativa, existe el mecanismo de eliminación de quilomicrones y VLDL, que en el caso de los sujetos obesos se encuentra reducido (Watts, GF et al, 2001) debido a las elevadas concentraciones de apo C-III. El metabolismo del c-HDL también se encuentra afectado en la obesidad (Klop B et al, 2013).

Se ha comprobado como una pérdida de peso disminuye las concentraciones de TG, que puede ser atribuido al incremento de la actividad de la LPL, disminución de los niveles de la apo C-III y disminución de la actividad de la CETP. Además, también se observa una disminución en el c-LDL con la pérdida de peso, que puede ser atribuida a un aumento de la actividad del receptor LDL. La disminución de 1 kg de peso disminuye el colesterol total un 0,05 mol/l y el c-LDL un 0,02 mol/l, y produce un aumento de 0,009 mmol/l de c-HDL (Malnick SDH y Knobler H, 2006). Una reducción del 10% del colesterol total, disminuye la mortalidad por ECV un 15% y el riesgo de mortalidad total en un 11% (Oguejiofor OC et al, 2012). Otros estudios indican que esta reducción puede ser incluso mayor llegando a una disminución del riesgo CV del 50% a la edad de 40 años, disminuyendo este valor con la edad (20% a los 70 años) (O'Donnell CJ y Elosua R, 2008).

La realización de actividad física se ha relacionado con un aumento de LPL y de la actividad de la lipasa hepática que estimulan la lipólisis de TG (Pratt RE et al, 2014). El mecanismo permanece desconocido (Klop B, 2012). La necesidad de iniciar tratamiento farmacológico junto con una intervención de cambio en el estilo de vida en pacientes obesos con dislipemia depende de las comorbilidades, del potencial de la alteración lipídica y del riesgo CV calculado (Catapano AL et al, 2011).

1.1.3.4 Inflamación

El concepto clásico de inflamación hace referencia a la respuesta fisiológica ante un estímulo físico, químico o biológico, caracterizado por hinchazón, rubor, dolor y fiebre, con el fin de restablecer la homeostasis del organismo (Hotamisligil GS, 2006; Gómez-Ambrosi J et al, 2008). El aumento de peso fomenta la inflamación subclínica de pacientes obesos, principalmente atribuida a la secreción de varios factores pro-inflamatorios que incluyen las adipocinas, citoquinas y quimioquinas (Kyrou I et al, 2014). Este proceso es regulado por un mecanismo de *feedback* negativo seguido de la secreción de citoquinas anti-inflamatorias que reducen la acumulación de especies reactivas (Bulló M et al, 2007)

Aunque numerosas hipótesis han sido propuestas, el proceso por el cual la obesidad provoca la inflamación permanece desconocido (Lee H et al, 2013). Pese a esto, numerosos estudios han demostrado que en sujetos obesos se produce un incremento en la expresión de citoquinas inflamatorias y un aumento de la infiltración de macrófagos al tejido adiposo (Apovian CM et al, 2008; Huber J et al, 2008). Este aumento de la infiltración de macrófagos podría representar la causa y/o la consecuencia del estado de inflamación asociado a la obesidad (Wellen KE y Hotamisligil GS, 2005). La hipertrofia que tiene lugar en la obesidad (Figura 1.11) conlleva un aumento en la producción de éstos y un aumento de la secreción por parte del tejido adiposo de células proinflamatorias como TNF- α , interleucina 6 (IL-6), amiloide sérico A (SAA), resistina, etc. El aumento de estas moléculas produce un incremento de las moléculas de adhesión (VCAM e ICAM) y de la permeabilidad vascular que se traduce en un incremento de la infiltración de monocitos y de la acumulación de macrófagos. A su vez, éstos macrófagos producen más factores quimiotácticos atrayentes de otros macrófagos, produciendo un continuo estado proinflamatorio (Gómez-Ambrosi J et al, 2008).

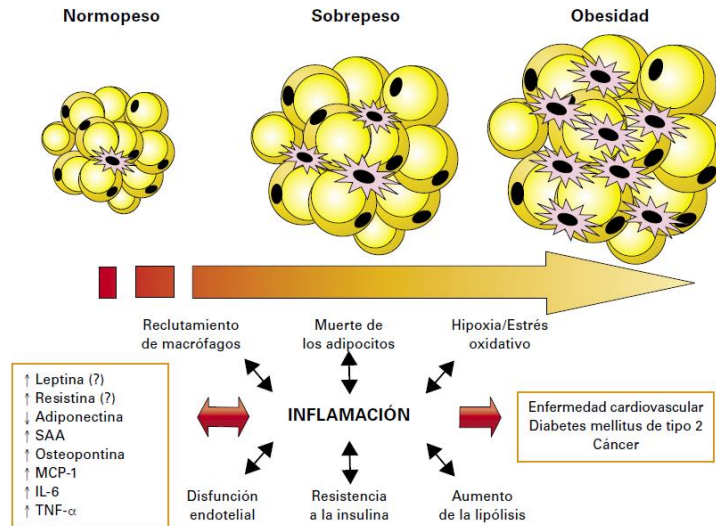


Figura 1.11 Relación entre la expansión del tejido adiposo y el incremento del estado proinflamatorio (Gómez-Ambrosi J et al, 2008).

Como hemos visto, numerosos estudios han mostrado que la producción de adipocinas se encuentra alterada en la obesidad (Tabla 1.7), DMT2 y en el síndrome metabólico. Numerosos factores contribuyen al proceso de inflamación, incluyendo la edad, el sexo, actividad física, tabaco, el uso de ciertos medicamentos y la dieta. El estilo de vida y la dieta tienen un papel significativo en el proceso de inflamación (Kantor ED et al, 2013), y es la dieta el mayor determinante (Ruiz-Canela M et al, 2016).

Existen pocos estudios sobre el consumo dietético de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y su efecto antiinflamatorio. En el estudio ATTICA, los niveles plasmáticos de MUFA se asociaron inversamente con la PCR y la I-6 (Galland L, 2016). Diversas investigaciones han demostrado la asociación entre el consumo de carbohidratos, principalmente valorando el índice glucémico y las citoquinas inflamatorias (Levitan EB et al, 2008). Existe una gran controversia respecto al consumo de verduras y diferentes marcadores de inflamación. El Boston Puerto Rican Health Study mostró una correlación inversa entre el consumo variado de verduras y los niveles de PCR, mientras que Salas-Salvadó et al y Freese et al no encontraron ninguna asociación entre una dieta rica en frutas y verduras y marcadores de inflamación (Freese R et al, 2004; Salas-Salvadó J et al, 2008; Lee H et al, 2013). La asociación inversa entre la dieta Mediterránea y la mayor parte de las enfermedades crónicas es parcialmente atribuida a las

propiedades antiinflamatorias de sus alimentos (Bulló M et al, 2007; Ruiz-Canela M et al, 2016), aunque se han encontrado resultados opuestos (Michalsen A et al, 2006; Bulló M et al, 2007).

Tabla 1.7 Funciones de las adipoquinas segregadas por el tejido adiposo (Lee H, 2013). ↑: increase, ↓: decrease.

Example	Function	Response to obesity
Leptin	Regulates food intake and energy expenditure	↑
Adiponectin	Regulates glucose and lipid metabolism, insulin sensitivity, food intake	↓
Visfatin	Insulin-mimetic effects	↑
Resistin	Regulation of inflammation	↑
Adipsin	Enhance fat storage	↑
Tumor necrosis factor (TNF- α)	Pro-inflammatory inflammation, antagonism of insulin signaling	↑
Interleukin (IL)-1	Pro-inflammatory, early mediator of inflammation	↑
IL-4	Anti-inflammatory, inhibition of pro-inflammatory cytokines	↓
IL-6	Pro-inflammatory, regulates energy homeostasis and inflammation	↑
IL-10	Anti-inflammatory cytokine, host responses to systemic inflammation	↓
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Stimulates vasculogenesis, angiogenesis, and T-cell cytokine production	↑
Transforming growth factor (TGF- β)	Regulate of cell growth, cell proliferation, cell differentiation and apoptosis	↑
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	Inhibit endothelial plasminogen activator, elevated in inflammatory and obese states	↑
Serum amyloid A (SAA)	Family of acute-phase proteins, elevated with inflammation	↑
C-reactive protein (CRP)	Family of acute-phase proteins, increased during inflammatory condition	↑

La pérdida de peso se asocia con una mejora del perfil proinflamatorio y con una reducción de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo (Bastard JP et al, 2006; Bullo M, et al, 2007). Disminuciones en el peso de mujeres obesas tras un año de dieta, ejercicio y tratamiento de cirugía se asoció con una reducción de los niveles circulantes de IL-6 y TNF- α . Similares efectos se observaron en pacientes con obesidad mórbida después de un bypass gástrico en los niveles de PCR e IL-6 (Blancas-Flores G et al, 2009). Por este motivo, es importante desarrollar estrategias de prevención y tratamiento del proceso de inflamación.

1.1.4 Complicaciones clínicas asociadas a la obesidad

Existen asociaciones fuertes entre la obesidad y numerosas enfermedades, entre las que también podemos citar, problemas respiratorios, genitourinarios, gastrointestinales, renal y ginecológicos han sido reconocidos (Figura 1.12) (Herrera MF et al, 1999; Formiguera X y Cantón A, 2004; Malnick SD y Knobler H, 2006; Consenso SEEDO, 2007; Bastien M et al, 2014). El riesgo de desarrollar comorbilidades relacionadas con la obesidad aumenta exponencialmente con el incremento del IMC por encima 30 kg/m² (Kyrou I et al, 2014) Como

consecuencia, realizando una prevención de la obesidad muchas de estas enfermedades crónicas son a su vez prevenidas. Cuando la obesidad es tratada, los riesgos y complicaciones disminuyen, se reduce el efecto de la obesidad y de otros factores de riesgo (Aballay LR et al, 2013).



Figura 1.12 Comorbilidades asociadas al sobrepeso y la obesidad (Kyrou I et al, 2014).

La obesidad acorta la esperanza de vida (7,1 años en mujeres y 5,9 en hombres) (Formiguera X y Cantón A, 2004) y afecta a la función de numerosos sistemas de órganos (Bray G et al, 2004; Formiguera X y Cantón A, 2004; Bray G et al, 2016). Encuestas nacionales en el Reino Unido han mostrado como la obesidad es directamente responsable de al menos el 7% de la morbilidad y mortalidad total (Kyrou I et al, 2014). Sin embargo, para individuos con un IMC de entre 25-29,99 kg/m² el riesgo de mortalidad prematura es más débil y parece estar influenciado por la distribución de grasa (Figura 1.13). Sin embargo, existe una gran controversia entre el peso y la mortalidad por todas las causas. Además de ser un factor que disminuye la esperanza de vida, la obesidad está asociada con numerosas enfermedades especialmente a nivel cardiovascular y metabólico. A continuación, se explican las complicaciones asociadas con la obesidad.

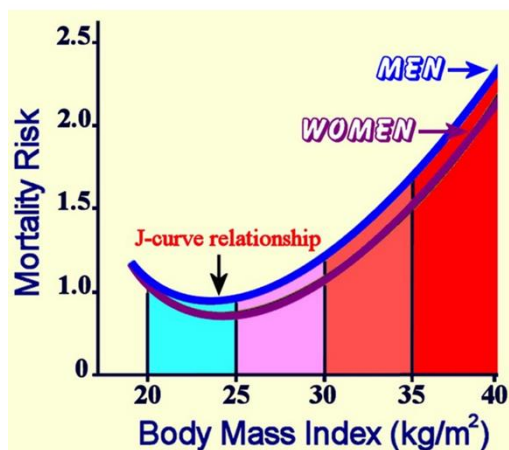


Figura 1.13 Relación en forma de J entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y la mortalidad (Kyrou I et al, 2014).

1.1.4.1 Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico (SM) puede ser definido como una constelación de factores fisiológicos, bioquímicos, clínicos y metabólicos que aumentan el riesgo de ECV y diabetes en mayor grado que el riesgo de sus componentes de forma individual (Malnick SDH y Knobler H, 2006; Grundy SM, 2015; Rodríguez-Monforte M et al, 2016), aunque esta afirmación ha sido cuestionada por algunos autores (Kotchen TA, 2010). Además, aumenta el riesgo de mortalidad general (Alvarez-Cosmea A et al, 2005; Kotchen TA, 2010; Koren D et al, 2016). Los factores que conforman el SM son: obesidad central, hipertensión, resistencia a la insulina, alta concentración de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL (Alvarez-Cosmea A et al, 2005; Kotchen TA, 2010; Garcia-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014; Grundy SM, 2015; Perrone-Filardi P et al, 2015; Koren D et al, 2016). Este término fue descrito por primera vez en 1920 por Kylin. Posteriormente, Reaven describió en 1988 el término síndrome X o síndrome de insulinoresistencia (Garcia-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014), el cual afirmó que la causa fundamental del SM era la resistencia a la insulina. Muchos investigadores aceptan este mecanismo, pero otros ven en el exceso energético asociado a la obesidad como la causa principal (Grundy SM, 2015). Fue en el 1998 cuando la OMS introdujo el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos (Garcia-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014). Diferentes definiciones del SM que ayudan a identificar a los individuos con alto riesgo cardiometabólico

en la práctica clínica han sido propuestas y en función de la definición que se emplee, el diagnóstico y, consecuentemente, la estimación de la prevalencia puede variar (Alvarez-Cosmea A et al, 2005). El Adult Treatment Panel III identifica 6 componentes del SM que se relacionan con enfermedades cardiovasculares: obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, estado proinflamatorio y estado protrombótico. El ATP III considera estos dos últimos factores como factores de riesgo emergentes. Además, consideró por igual todos los componentes del SM y propuso la presencia de 3 de los 5 factores como diagnóstico. Este criterio se aceptó por su sencillez. La American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) aprobó estos criterios y disminuyó la glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico. La IDF propuso que la obesidad abdominal era necesaria para el diagnóstico clínico (Tabla 1.8), además de tener en cuenta los distintos grupos étnicos para su definición (Tabla 1.9) (Meigs JB, 2002; Garcia-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014; Kyrou I et al, 2014; Takahara M y Shimomura I, 2014).

Tabla 1.8 Definiciones del síndrome metabólico propuesta por la OMS, el ATP-III y la IDF (Garcia-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014).

OMS	ATP-III*	IDF
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa: Glucemia de ayuno >110 mg/dl y/o 2hr post-carga ≥ 140 mg/dl.) mas 2 o más de los factores siguientes:	Tres o más de los factores siguientes:	Obesidad central: Perímetro de la cintura: con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos
Obesidad: IMC > 30 kg/m ²	Obesidad central: PC > 102 cm en hombres > 88 cm en las mujeres	Triglicéridos >150 mg/dl (1.7 mmol/L) o tratamiento específico de esta alteración lipídica
Dislipidemia: triglicéridos $>>150$ mg/dl (1,7 mmol/l) o cHDL $< 0,9$ en los varones o $< 1,0$ en las mujeres	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1.69 mmol/l)	HDL colesterol < 40 mg/dl (1.03 mmol/L) hombres < 50 mg/dl (1.29 mmol/L) mujeres o tratamiento específico de esta alteración lipídica
Hipertensión: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o tratamiento medicamentoso	HDL colesterol <40 mg/dl (1.04 mmol/l) en hombres <50 mg/dl (1.29 mmol/l) en mujeres	PA sistólica ≥ 130 mm Hg o PA diastólica ≥ 85 mm Hg o tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente
Microalbuminuria: excreción de albúmina $20 \mu\text{g}/\text{min}$	Presión Arterial ≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l) incluyendo DM. *	Glucemia en ayunas $>5,6$ mmol/l (100 mg/dl) o bien diabetes tipo 2 diagnosticada previamente

OMS: Organización Mundial de la Salud; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IDF International Diabetes Federation, IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 1.9 Valores de perímetro de la cintura en los distintos grupos étnicos según la IDF (Kyrou I et al, 2014).

METABOLIC SYNDROME - IDF DEFINITION (2005)			
I. CENTRAL OBESITY			
ETHNIC GROUP	MEN	WOMEN	Until more specific data are available:
Europeids	≥ 94 cm	≥ 80 cm	Sub-Saharan Africans - Eastern Mediterranean - Middle East (Arab) populations: use European data Ethnic South and Central Americans: use South Asian recommendations
South Asians	≥ 90 cm	≥ 80 cm	
Chinese	≥ 90 cm	≥ 80 cm	
Japanese	≥ 85 cm	≥ 90 cm	

En las últimas décadas la prevalencia de SM a nivel mundial ha aumentado paralelamente al incremento de otros factores de riesgo cardiovascular (Rodríguez-Monforte M et al 2016). Este valor se sitúa sobre el 20-40% de la población adulta mundial (Grundy SM, 2015, Perrone-Filardi P et al, 2015), con un 30% en países ricos (Alkerwi A et al, 2011). Estas variaciones son atribuidas a la influencia del estilo de vida, a los factores genéticos, la edad y sexo de la población de estudio, así como a las definiciones usadas para su diagnóstico (Rodríguez-Monforte M et al 2016). El síndrome metabólico es actualmente una enfermedad endémica en los Estados Unidos, con un 35% de su población adulta afectada. El 50% de los individuos mayores de 60 años tienen esta patología. Además, la prevalencia de SM en este país durante la infancia ha aumentado, doblando su valor desde el 1988 (4%) hasta el 2006 (8,6%). Este dato varía dependiendo de la raza y del criterio utilizado por el profesional para su diagnóstico (Koren D et al, 2016).

En España de acuerdo al estudio DARIOS la prevalencia de SM es del 31%, con un porcentaje similar entre hombres y mujeres. Este estudio muestra el avance de la obesidad y de la diabetes mellitus durante las últimas décadas en nuestro país, y esta tendencia se observa a nivel mundial debido al incremento de la prevalencia de estos factores de riesgo. De acuerdo al estudio DARIOS existe una mayor prevalencia de SM en varones hasta los 54 años, pero se iguala entre los 55 y 64 años de edad, donde las mujeres duplicaron su incidencia. A partir de los 65 años, la prevalencia sólo aumenta en el caso de las mujeres hasta superar significativamente los valores masculinos. Se ha observado que la clase social es mejor predictor de SM en mujeres que en varones (Fernández-Bergés D et al, 2012).

La obesidad y el síndrome metabólico son entidades complejas multifactoriales con un fuerte componente genético y racial, cuya expresión está influida por factores medioambientales, especialmente el sedentarismo y la dieta

(gran tamaño de las porciones, alimentos calóricos, etc.), además de factores sociales, culturales y económicos (Meigs JB, 2002; García-García E et al, 2008; Kotchen TA, 2010; Garcia-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014; Koren D et al, 2016). Estudios en familia demostraron que factores de riesgo metabólicos son transmitidos a la descendencia (Xiang AH et al, 2001). En la mayoría de los casos la expresión del SM ocurre en individuos obesos y con sobrepeso, es una comorbilidad de la obesidad (García-García E et al, 2008). Park et al encontraron una prevalencia de SM en la población adulta de EEUU en el 4,6%, 22,4% y 59,6% de normopeso, sobrepeso y obesos respectivamente (Park YW et al, 2003; Grundy SM, 2015). En niños y adolescentes, la prevalencia de SM aumenta con el grado de obesidad y aproximadamente un 50% de los niños con obesidad severa tienen síndrome metabólico (Kotchen TA, 2010). Muchos investigadores afirman que es el exceso de grasa visceral es el que está asociado directamente con las consecuencias adversas metabólicas (Tchernof A y Després JP, 2013).

La principal acción en el tratamiento y prevención del SM es actuar sobre los factores de riesgo modificables (obesidad, inactividad física y dieta aterogénica), mediante cambios en el estilo de vida, mejorando los hábitos dietéticos y aumentando la actividad física (Meigs JB, 2002; Takahara M y Shimomura I, 2014; Rodríguez-Monforte M et al, 2016). La dieta es una de las principales herramientas disponibles para mejorar los factores relaciones con el síndrome metabólico. Sin embargo, permanece sin especificar más allá de la pérdida de peso y de la reducción del total de calorías (Rodríguez-Monforte M et al, 2016). Numerosos resultados muestran que debe ser generalmente baja en grasas saturadas, *trans*, colesterol, sodio y azúcares simples (Martínez-González MÁ y Martín-Calvo N, 2013). La asociación entre la dieta Mediterránea (DM) y el SM ha sido estudiada en numerosas publicaciones, encontrando una asociación inversa entre el seguimiento de la DM y el síndrome metabólico (Kastorini CM et al 2011; Rodríguez-Monforte M et al, 2016). Por el contrario, el seguimiento de un patrón dietético occidental está relacionado con un incremento del riesgo de SM (Asghari G et al, 2014; Rodríguez-Monforte M et al, 2016). Estudios de asociación entre diferentes patrones dietéticos y el SM pueden ser influenciados por diferentes componentes como la edad, el sexo, la cultura y la sociedad (Devine CM, 2005).

El consumo de frutas y verduras de más de 600 g/día tiene un factor protector respecto al SM (Rodríguez-Monforte M et al, 2016), quizás debido a un menor valor de la concentración de PCR, además de tener una asociación inversa con la presión arterial en pacientes con síndrome metabólico (Shin JY et al, 2015). Igualmente, el consumo de cereales integrales y frutos secos muestran una tendencia inversa con el SM (Esmailzadeh A et al, 2005; Fernández-Montero A et

al, 2010). A pesar de ser un asunto controvertido, el consumo moderado de alcohol (10 g/día para mujeres y 20 g/día en hombres) podría no aumentar el riesgo de desarrollo de SM. El estudio PREDIMED en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular observó que un consumo moderado de vino tinto se asoció con una menor prevalencia de síndrome metabólico (Tresserra-Rimbau A et al, 2015; Rodríguez-Monforte M et al, 2016). Por otra parte, existen Individuos que se les recomienda tratamiento farmacológico y en algunos casos cirugía bariátrica junto a intervenciones en el estilo de vida para conseguir mejorar el perfil de SM, debido a que cambios en el estilo de vida no son suficientes (Meigs JB, 2002; Takahara M y Shimomura I, 2014).

1.1.4.2 Enfermedad cardiovascular

La OMS define las enfermedades cardiovasculares (ECV) como un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos. Dentro de ellas se incluye a la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares (ACV), las arteriopatías periféricas, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas y las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. La causa más frecuente de ACV e infarto es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro o el corazón, impidiendo que la sangre fluya a estos órganos (OMS, 2015).

La enfermedad cardiovascular ha sido identificada como la principal causa de morbilidad y mortalidad en países desarrollados y a nivel mundial ((Zalesin KC et al, 2008; Takahara M y Shimomura I, 2014), en ambos sexos (Garcia M et al, 2016). La prevalencia de ECV ha aumentado dramáticamente en los últimos 100 años, y la enfermedad seguirá siendo un importante problema de salud en las próximas décadas (Tourolouki E et al, 2009; Ordovás JM et al, 2010; Zaina S y Lund G, 2011). La OMS ha estimado que el 30% de las muertes globales son debidas a ECV (OMS, 2015). En la Unión Europea, las enfermedades cardiovasculares causaron casi la mitad de todas las muertes (42%) y costó a la economía europea un total de 169 mil millones de euros al año (Tourolouki E et al, 2009). En los países en vías de desarrollo cambios en su dieta habitual han contribuido a un aumento de la prevalencia en la diabetes y obesidad, y por lo tanto, a unas tasas más altas de ECV (Ordovás JM et al, 2010). En España, aunque comparativamente con otros países, la morbilidad y mortalidad por ECV son más bajas, es la principal causa de mortalidad y hospitalización, con un 30% del total de los fallecimientos según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2014) (Figura 1.14). Pese a este valor, la tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas

décadas (Banegas JR et al, 2006; Bertomeu V y Castillo-Castillo J, 2008; Sáez Y et al, 2011). Esta disminución, también en Europa occidental y en los EEUU durante los últimos 30 años, se debe al conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular y principalmente a la calidad en la atención y en el tratamiento, y en menor medida a la prevención cardiovascular (Ordovás JM et al, 2010).

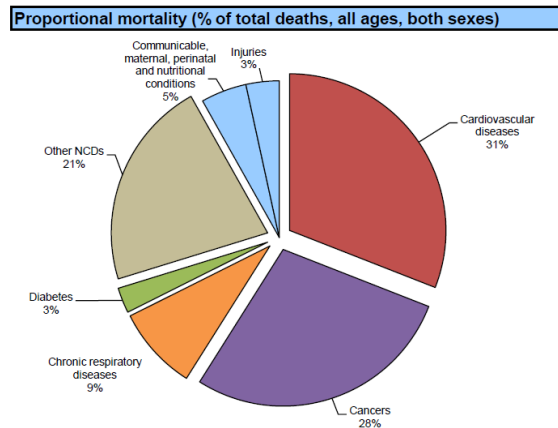


Figura 1.14 Proporción de mortalidad de las enfermedades no transmisibles en España (OMS, 2014).

Las mujeres experimentan menor número de eventos ateroscleróticos cardiovascular. Sin embargo, esta diferencia en la prevalencia de eventos CV se iguala en población anciana adulta, en la que la ECV es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres. El estudio Framingham indicó la probabilidad de tener tres veces más riesgo de enfermedad cardíaca (24-32%) que de cáncer de mama en mujeres (7-12,5%) (Kannel WB, 2002). Freedman et al realizaron un seguimiento de población infantil obesa de 5 a 10 años en el estudio Bogalusa Heart Study y mostraron que el 58% de la población estudiado tenía al menos un factor de riesgo y que el 25% presentaban al menos dos (Freedman DS et al, 1999). Al igual que la población adulta, la presencia de lesión aterosclerótica puede ser predicha por el número de factores de riesgo. La obesidad infantil aumenta el riesgo de morbilidad CV en el futuro (Zalesin KC et al, 2008).

La epidemiología cardiovascular empezó en los años treinta como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad. En 1932, Wilhelm Raab describió la relación existente entre la dieta y la enfermedad coronaria (EC) en distintas zonas, y en 1953 se describió una asociación entre las concentraciones de colesterol y la mortalidad por EC en diversas poblaciones. En los años cincuenta se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para

aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular. En 1948, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos inició el Framingham Heart Study, con la finalidad de estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la ECV. Al acuñar la expresión «factor de riesgo», el Framingham Heart Study facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina. En la actualidad, definimos un factor de riesgo como un elemento o una característica medible que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de presentar la enfermedad de interés. Alteraciones metabólicas como dislipemia, hipertensión y diabetes mellitus se han identificado como los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Además, estas alteraciones metabólicas coexisten en individuos con obesidad abdominal (Takahara M y Shimomura I, 2014; Mandviwala T et al, 2016), con lo cual se incluye la obesidad como principal factor de riesgo. Asimismo, se ha observado que el tabaco, la inactividad física, la inflamación o la edad son otros factores de riesgo que pueden desarrollar patologías cardíacas (Wilson PW, 1994; O'Donnell CJ y Elosua R, 2008; Bastien M et al, 2014).

El sobrepeso y la obesidad advierte la presencia de consecuencias metabólicas y cardiovasculares, aumentando el riesgo de enfermedad cardíaca prematura. La obesidad está fuertemente asociada con un aumento del riesgo de todas las causas y de mortalidad cardiovascular (Zalesin KC et al, 2008), siendo uno de los principales factores de riesgo más importante en la enfermedad cardiovascular (Formiguera X y Cantón A, 2004; Huxley R et al, 2010; Lavie CJ et al, 2009 (b); Lavie CJ et al, 2011; López-Jiménez L y Cortés-Bergoderi M, 2011). La tasa de desarrollo de enfermedad cardiovascular se eleva rápidamente con incluso cantidades modestas de adiposidad. El patrón de adiposidad abdominal y adiposidad visceral específicamente, parecen ser los más peligrosos (Garrison RJ et al, 1996; Barzizza F, 2001; Völler H et al, 2004;). La obesidad afecta a diversas ECV como la hipertensión, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, muerte súbita (Hubert HB et al, 1983; Poirier P et al, 2006; Lavie CJ et al, 2009 (b); Lavie CJ et al, 2011) y arritmia. La relación con los accidentes cerebrovasculares sigue siendo controvertida (Formiguera X y Cantón A, 2004). La asociación entre obesidad y diferentes formas de ECV es compleja, probablemente debida a diferentes mecanismos fisiopatológicos que involucran gran cantidad de factores (López-Jiménez L y Cortés-Bergoderi M, 2011). Además, la obesidad produce efectos adversos en la hemodinámica, estructura y función cardiovascular, aumentando el volumen sanguíneo total, la salida cardíaca y el trabajo cardíaco (Messerli FH et al, 1982; Alpert MA, 2001; Völler H et al, 2004; Lavie CJ et al, 2009 (b); Lavie CJ et al, 2016), producidos por el exceso en el

depósito de tejido adiposo o a través de diferentes mecanismos (Poirier P et al, 2004). Presenta una alteración del metabolismo lipídico mayor que individuos con normopeso y asimismo, origina un cambio cualitativo en la fracción LDL por partículas de baja densidad LDL a gran concentración (Völler H et al, 2004). La obesidad tiene que estar presente al menos dos décadas para ser un factor independiente del riesgo de ECV (Rabkin SW et al, 1977; Wilson PW et al, 2002; Mandviwala T et al, 2016).

Numerosos son los estudios que han evaluado la relación entre el IMC o grasa corporal con las enfermedades cardiovasculares o mortalidad por ECV. Se ha observado un incremento del riesgo de enfermedad coronaria en ambos sexos en diversos estudios, como el Framingham, Nurses Health Study y Asia-Pacific Cohort Collaboration Study, con un riesgo aproximado de 1,19 cuando el IMC es de 21-22,9 kg/m² hasta 3,56 cuando el IMC ascendía por encima de 29 kg/m² (Malnick SD y Knobler H, 2006). Zlesin et al obtuvieron de 2 a 3 veces más riesgo de mortalidad por ECV en individuos con un IMC \geq 35 kg/m² comparando con normopeso. Un aumento del riesgo cardiovascular aparece aparentemente cuando el IMC es mayor de 26,5 kg/m² en hombres y de 25 kg/m² en mujeres como se muestra en la figura 1.15 (Zalesin KC et al, 2008). El estudio INTERHEART confirmó que un alto índice cintura-cadera se asocia con un mayor riesgo de ECV, e identificó la medida de los diferentes perímetros como más discriminatoria del riesgo CV que el IMC en ambos sexos y a cualquier edad (Yusuf S et al, 2005; Zalesin KC et al, 2008; Sharma A et al, 2015; Mandviwala T et al, 2016). Además, resultados de un metaanálisis con 258.000 sujetos, informó de un progresivo incremento del riesgo cardiovascular con un mayor perímetro de la cintura o índice cintura-cadera. Por cada cm aumentado el riesgo relativo de evento CV se incrementaba un 2% (De Koning L et al, 2007).

El riesgo para desarrollar enfermedad coronaria en mujeres anglosajonas aumenta 3,3 veces cuando el IMC es de aproximadamente 29 kg/m², en comparación con mujeres por debajo de 21 kg/m² de IMC (Manson JE et al, 1995). Este mismo riesgo se contempló con un ratio C/C mayor de 0,92 (Lakka HM y Lakka TA, 2002). Sin embargo, un subgrupo del Physicians- Health Study no encontró aumento significativo del riesgo cuando el IMC > 28 kg/m² en comparación con pacientes normopeso (IMC entre 22-24,5 kg/m²). Este mismo estudio afirmó que el aumento del IMC se asocia con una acrecencia del riesgo total de ACV isquémica y hemorrágica independientemente de la presencia de otras patologías asociadas (Formiguera X y Cantón A, 2004). Por cada aumento de un punto en el IMC, se incrementa un 6% el riesgo de ACV (Kurth T et al, 2002). Resultados similares se observaron en población coreana (Song YM et al, 2004).

Un estudio realizado por Din-Dzietham et al mostró que el aumento de 10 kg de peso corporal se asoció con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria del 12%, así como mayor presión arterial sistólica (3 mmHg) y diastólica (2,3 mgHg) (Din-Dzietham R et al, 2007).

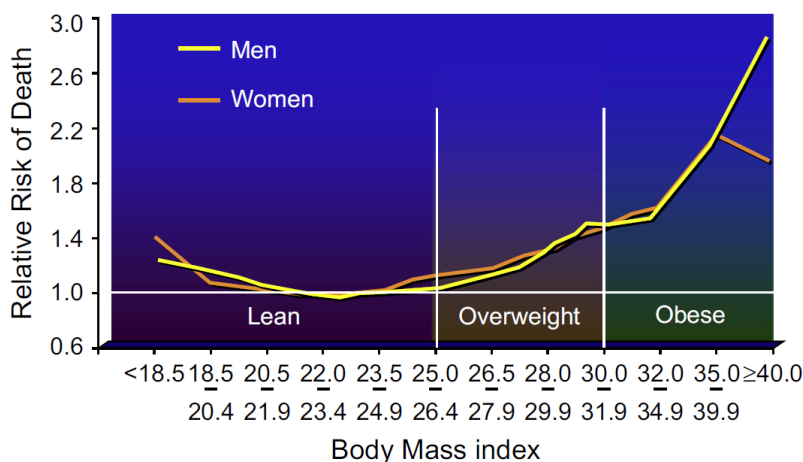


Figura 1.15 Riesgo de defunción según los diferentes IMC (Zalesin KC et al, 2008).

El rol de la obesidad como un modulador independiente del riesgo coronario es controvertido. Existen estudios que relacionan directamente la obesidad con condiciones cardíacas intrínsecas como enfermedad coronaria arterial, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía y fibrilación auricular, que comportan importantes problemas para la salud (Zalesin KC et al, 2008; Mandviwala T et al, 2016). Numeros estudios prospectivos como el Framingham Heart Study, el Manitoba Study, el Harvard School of Public Health Nurses Study y muchos otros han documentado la obesidad como un factor predictor de la ECV (Wilson PW et al, 2002; Bastien M et al, 2014). El Munster Heart Study siguió a 23.000 pacientes durante 7 años y obtuvo una asociación entre el incremento del IMC con la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, después de realizar un análisis multivariante, el incremento de las muertes fue debido a diferentes factores de confusión, invalidando el rol de la obesidad como mediador de riesgo independiente (Schulte H et al, 1999). Igualmente, otros estudios han sugerido que la obesidad aumenta el riesgo de ECV a través de mecanismos codependientes (Hubert HB et al, 2001; Luengo-Fernández E et al, 2005).

A pesar de la relación existente entre la obesidad y la ECV, se ha informado en los últimos tiempos de la “paradoja de la obesidad”. Estudios en pacientes con enfermedades crónicas sugieren que los individuos con sobrepeso y

obesidad pueden tener paradójicamente mejores resultados de morbilidad y mortalidad que los pacientes delgados (Curtis JP et al, 2005; Uretsky S et al, 2007; Zalesin KC et al, 2008; Lavie CJ et al, 2011; López-Jiménez L y Cortés-Bergoderi M, 2011; Sharma A et al, 2015; Lavie CJ et al, 2016; Mandviwala T et al, 2016). Un estudio realizado en una cohorte de EEUU encontró que pese a una mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), no existían resultados adversos asociados con la obesidad (Lopez-Jimenez F et al, 2004). Otro estudio realizado por Uretsky et al, mostró que los pacientes obesos y con sobrepeso tenían un menor riesgo de eventos CV (muerte, IAM no fatal o accidente cerebrovascular no fatal) en comparación con el grupo de normopeso (Uretsky S et al, 2007). Similares resultados han sido encontrados en pacientes con fibrilación auricular (Curtis JP et al, 2005; Fonarow GC et al, 2007; Oreopoulos A et al, 2008), relacionando no sólo con el IMC, sino también con el porcentaje de masa grasa (Lavie CJ et al, 2003). Datos semejantes se encontraron en la enfermedad coronaria (Lavie CJ et al, 2009 (a)). Por el contrario, López-Jiménez et al, demostró que obesidad central muestra una asociación directa con la mortalidad cardiovascular (López-Jiménez L y Cortés-Bergoderi M, 2011). Un metaanálisis realizado en 40 estudios reveló una relación inversa entre el IMC y la mortalidad por ECV que persiste hasta que la obesidad es de grado II ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$). En este estudio, un IMC menor de 20 kg/m^2 fue asociado con un incremento del riesgo de mortalidad CV, informando de una curva de mortalidad en forma de U con los grados de IMC (Kaplan RC et al, 2002; Romero-Corral A et al, 2006).

El mecanismo por el que se produce la paradoja de la obesidad permanece poco claro, sin embargo, este hecho parece ocurrir en pacientes con ECV estabilizada (Lavie CJ et al, 2011; Sánchez-Recalde A, González-Juanatey JR, 2014; Lavie CJ et al, 2016). Además, los estudios que muestran la paradoja de la obesidad no prueban que la pérdida de peso no sea beneficiosa para los obesos con enfermedad cardiovascular. Asimismo, los individuos con bajo IMC se relacionan con poca masa grasa, estado conocido como sarcopenia, el cual está asociado a una mayor mortalidad, y los individuos con un IMC mayor pueden tener más masa muscular preservada. Por estos motivos, hay que tener cautela con la afirmación de que el exceso de masa grasa no es un factor de riesgo CV o es un factor protector (López-Jiménez L y Cortés-Bergoderi M, 2011).

Patrones dietéticos están relacionados con la mejora en la función cardíaca y retrasa la mortalidad por esta causa. La disminución de peso en pacientes obesos puede mejorar o prevenir los factores de riesgo para ECV (Figura 1.16). La estrategia para reducir el peso incluye: intervención dietética, actividad física (AF),

farmacoterapia y cirugía. Modificaciones del comportamiento para mejorar la AF y la dieta es uno de los componentes más importantes. Sin embargo, la pérdida de peso a través de dietas extremas (inanición, dieta de muy bajas calorías, dietas de proteínas líquidas, etc.) puede resultar peligroso a nivel cardíaco (Poirier P et al, 2006). Numerosos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la pérdida de peso (Lavie CJ et al, 2011; Chrysohoou C et al, 2012; Estruch R et al, 2013). La disminución en el peso corporal reporta beneficios en la tensión arterial, glucosa, colesterol, triglicéridos y masa ventricular (Barzizza F, 2001). La American College of Cardiology Foundation/American Heart Association recomiendan la restricción de sodio para reducir los síntomas congestivos (Yancy CW et al, 2013). Sin embargo, las guías europeas limitan las recomendaciones a la restricción de fluidos, al mantenimiento de un peso óptimo y a la prevención de la malnutrición (Butler, 2016).

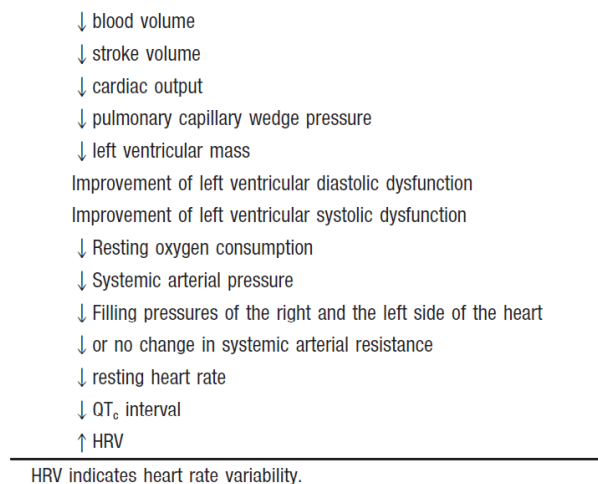


Figura 1.16 Beneficios de la pérdida de peso en el sistema cardiovascular (Poirier P et al, 2006).

Durante muchos años se ha asociado el aumento del colesterol LDL con la ECV, pero actualmente es un tema controvertido debido a los resultados de varios metaanálisis (Mozaffarian D et al, 2010; Siri-Tarino PW et al, 2010; Chowdhury R; De Souza et al, 2015; Hooper L et al, 2015; Li Y et al, 2015). Un elevado consumo de grasas saturadas, sobre todo cuando se combina con una baja ingesta de grasas poliinsaturadas, puede dar lugar a un aumento del colesterol LDL. Sin embargo, se han identificado muchos otros factores dietéticos que pueden estar asociados con esta enfermedad, por lo que la hipótesis de los lípidos es insuficiente. Un estudio elaborado por Wallström y colaboradores evidenciaron que la ingesta total de

grasas no se asocia con una mayor enfermedad cardiovascular. Así pues, la ingesta relativamente alta de ácidos grasos saturados (AGS) no se asoció con riesgo o muerte por enfermedades cardiovasculares (Siri-Tarino PW et al, 2010; Chowdhury R; De Souza et al, 2015), aunque el riesgo disminuye cuando se sustituyen los AGS por ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) (Mozaffarian D et al, 2010; Hooper L et al, 2015; Li Y et al, 2015), monoinsaturados (MUFA) e hidratos de carbono complejos (Li Y et al, 2015). Además, encontraron una asociación protectora entre la fibra y el riesgo cardiovascular, siendo esta evidencia mayor en mujeres que en hombres. (Wallström P et al, 2012). El consumo de ácidos grasos (AG) es actualmente controvertido. Suplementación con AG podría ser beneficio para los individuos con ECV, aunque todavía está por determinar si sus beneficios se pueden obtener al aumentar el consumo desde fuentes dietética o con suplementación (Butler T, 2016). Un metaanálisis reciente examinó la relación entre omega-3 (w-3) y riesgo coronario, y observaron que la suplementación con w-3 no se asoció con una reducción del riesgo de evento coronario en ensayos clínicos controlados, mientras que el consumo dietético de w-3 fue inversamente asociado con consecuencias cardiacas en estudios prospectivos (Chowdhury R et al, 2014). A pesar del efecto protector de los ácidos grasos monoinsaturados y del efecto perjudicial de las grasas trans (De Souza et al, 2015), Mente et al. encontraron que la mayor protección cardiovascular se debió al estilo Mediterráneo y a patrones dietéticos prudentes, así como al rechazo de una dieta típica occidental y de alimentos con un elevado índice glucémico (Wallström P et al, 2012). Estos resultados fueron replicados en un estudio realizado en población española en pacientes de alto riesgo cardiovascular sin ECV llamado PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea). El estudio PREDIMED mostró que la suplementación con aceite de oliva y frutos secos, alimentos esenciales en la DM, junto con un seguimiento del patrón dietético mediterráneo, redujo el riesgo de evento cardiovascular en un 30% (Estruch R et al, 2013).

Especial hincapié hay que realizar en las mujeres, ya que tienen menor probabilidad que los hombres pese a tener el mismo perfil cardiovascular de recibir un tratamiento o recomendaciones a nivel preventivo (tratamiento hipolipemiante, ingestión de aspirina, cambios en el estilo de vida, etc.) (Curtis JP et al, 2005; Mosca L et al, 2005; Garcia M et al, 2016). Variaciones biológicas entre hombres y mujeres son llamadas diferencias de sexo. Diferencias presentes en el sistema cardiovascular debido a variaciones en la expresión de genes en los cromosomas sexuales, que producen una distinta presentación de los factores CV (regulación autonómica, HTA, DMT2, y remodelado vascular y cardiaca) y diferente prevalencia. Por el contrario, diferencias en género están presentes como practicas

socioculturales en el día a día, como por ejemplo distinto comportamiento, ambiente, estilo de vida y nutrición (García M et al, 2016).

En resumen, muchos de los riesgos asociados a la obesidad son parcialmente remediables o prevenibles con tratamiento, educación y modificación del estilo de vida (Zalesin KC et al, 2008). La disminución en la ingesta calórica y la alteración de la composición de macronutrientes totales (50-55% carbohidratos complejos, 30% grasas y 15-20% proteínas), así como un aumento de la AF sigue siendo los componentes esenciales en la prevención de la ECV (Völler H et al, 2004).

1.1.4.3 Otras complicaciones o alteraciones asociadas a la obesidad

Además de las patologías metabólicas explicadas anteriormente, la obesidad está relacionada con otras muchas enfermedades no transmisibles, afectando a otros órganos y sistemas del cuerpo (Formiguera X y Cantón A, 2004). Algunas de estas complicaciones son:

–Cáncer: Una gran evidencia científica ha demostrado que la obesidad tiene una relación causa y/o efecto en muchos tipos de cánceres (Formiguera X y Cantón A, 2004), alcanzando el 20% de todos los casos de cáncer (Aballay LR et al, 2013). La Agencia Internacional para la Investigación del cáncer (IARC) ha estimado que el sobrepeso y la actividad física producen de un tercio a un cuarto de los cánceres de mama, endometrio, colon, riñón y esófago (Vainio H et al, 2002; Malnick SDH y Knobler H, 2006). La obesidad y la AF, junto con el control del tabaco, son ahora mismo reconocidas como los FR modificables más importantes para prevenir el cáncer primario (Adams TD et al, 2007; Kyrou I et al, 2014). Personas con un IMC elevado tiene un riesgo mayor de morir por todos los tipos de cáncer que aquellos con un IMC normal. En mujeres, el riesgo de muerte por cáncer de endometrio es 6,25 mayor en comparación con las normopeso. Al igual que los hombres y cáncer de hígado (4,52) (Formiguera X y Cantón A, 2004). En una cohorte de pacientes del estudio Framingham se encontró que el grado de obesidad central es un gran predictor del riesgo de cáncer de colon (Moore LL et al, 2004; Aballay LR et al, 2013). La obesidad central está asociada con niveles elevados de *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) que es capaz de inhibir la apoptosis y estimular la proliferación celular. IGF-1 se asocia con diversos tipos de cánceres (Friedrich MJ, 2003; Kyrou I et al, 2014). El link entre la obesidad y el cáncer puede estar relacionado con alteraciones metabólicas

similares a las existentes entre la diabetes y la obesidad (Aballay LR et al, 2013; Kyrou I et al, 2014). Además, la obesidad puede ser desfavorable para el diagnóstico del cáncer y la respuesta al tratamiento, debido a una reducción en la terapia en los pacientes obesos, así como tasas de supervivencia peores (Colleoni M et al, 2005; Kyrou I et al, 2014).

- Enfermedades respiratorias: Los individuos obesos tienen una reducción en el volumen pulmonar, en la distensibilidad respiratoria, así como en la eficiencia respiratoria (McClellan KM et al, 2008). El volumen expiratorio forzado (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) son afectados con la obesidad. Disminuyen con el aumento de peso, existiendo una relación inversa entre el IMC y el FEV1. FEV1 es un predictor independiente de todas las causas de mortalidad y del riesgo CV, ACV y cáncer de pulmón (Schünemann HJ et al, 2000). El impacto de la obesidad en la función respiratoria es mayor en hombres que en mujeres, probablemente atribuido a las diferencias en la distribución de la grasa (Harik-Khan RI et al, 2001). La obesidad es el mayor FR para la apnea obstructiva del sueño (AOS). Alrededor del 75% de los pacientes con AOS son obesos (Malnick SDH y Knobler H, 2006) y el 40% de los obesos presentan AOS. La causa está relacionada con características funcionales y anatómicas de las estructuras musculares faríngeas y con el sistema nervioso central (Formiguera X y Cantón A, 2004). El incremento de los depósitos de grasa en los tejidos que rodean las vías aéreas superiores, pueden interferir en la función de los músculos inspiratorios y espiratorios (Weiss ST y Shore S, 2004). La prevalencia de asma aumenta con el sobrepeso y la obesidad. Individuos obesos mórbidos asmáticos disminuyen los síntomas severos de asma después de una pérdida de peso (Aaron SD et al, 2004). Otra de las patologías respiratorias asociadas a la obesidad es el síndrome de hipoventilación por obesidad, caracterizado por hipercapnia y una hipoxemia severa (Formiguera X y Cantón A, 2004). Al igual que el cáncer, el perímetro de la cintura es el mejor predictor de las enfermedades respiratorias (Formiguera X y Cantón A, 2004; Malnick SDH y Knobler H, 2006; Kyrou I et al, 2014).

- Enfermedades del hígado: la obesidad produce la acumulación de grasa ectópica en el hígado que puede deteriorar la función hepática y dirigir a diversas anormalidades, como la elevación de niveles circulantes de enzimas hepáticas, esteatosis, cirrosis, insuficiencia hepática e incluso cáncer de hígado (Masuoka HC y Chalasani N, 2013). Colelitiasis es la

enfermedad hepatobiliar primaria asociada a la obesidad. Mujeres obesas tienen al menos el doble de riesgo de padecer enfermedades de la vesícula biliar que las que presentan normopeso. La relación con la obesidad central y la enfermedad hepatobiliar se asocia con ambos sexos (Formiguera X y Cantón A, 2004; Malnick SDH y Knobler H, 2006). El efecto parece ser producido por una mayor excreción de CT a través de la bilis en los pacientes obesos, favorecido por un alto nivel plasmático de CT y TG. Esta elevación de la concentración aumenta la probabilidad de precipitación de los cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar (Csendes A et al, 2003; Formiguera X y Cantón A, 2004). Esteatohepatitis no alcohólica está fuertemente asociada con el síndrome metabólico y la obesidad central (Hamaguchi M et al, 2005).

- Sistema locomotor: La osteoartritis y otros problemas asociados son más frecuentes en sujetos obesos. La artritis se desarrolla como consecuencia del trauma asociado con el exceso de peso en las articulaciones de las rodillas y los tobillos (Formiguera X y Cantón A, 2004). La osteoartritis es el trastorno articular más frecuente en todo el mundo y una de las principales causas de dolor crónico y discapacidad en la población adulta de los países occidentales sobre todo en los individuos ancianos (Neogi T y Zhang Y, 2013; Kyrou I et al, 2014). Existen limitaciones funcionales en mujeres obesas (Larsson UE y Mattsson E, 2001), las cuales presentan una pérdida y un mayor esfuerzo del movimiento.

- Enfermedades del riñón: la obesidad está relacionada con enfermedades del riñón, produciendo cambios estructurales y funcionales, que incluyen aumentos en la filtración glomerular, en el flujo sanguíneo renal e hipertrofia renal principalmente (Formiguera X y Cantón A, 2004). La obesidad puede producir en su fase inicial una hiperfiltración glomerular seguida por microalbuminuria, por un progresivo descenso en la filtración glomerular y una mayor excreción urinaria de albumina, desarrollando proteinuria y en ocasiones, en una etapa terminal, insuficiencia renal (Pinto-Sietsma SJ et al, 2010).

- Complicaciones ginecológicas y obstetricias: problemas reproductivos son muy comunes en hombres y mujeres con obesidad, presentando manifestaciones que se extienden desde alteraciones menstruales hasta infertilidad en mujeres y en hombres pueden presentar

una disminución de la libido, disfunción eréctil, sub-fertilidad y muy raramente hipogonadismo (Michalakis K et al, 2013). La obesidad durante el embarazo está asociada con el incremento del riesgo de numerosas complicaciones como diabetes gestacional, preeclampsia, complicaciones en el parto y un mayor riesgo de cesáreas e infecciones (Malnick SDH y Knobler H, 2006). Además de posibles defectos en el tubo neural y mayor mortalidad fetal (Dietl J, 2005).

-Trastornos mentales: existe una asociación entre una mala salud emocional y la obesidad (Lewis S et al, 2010; Östberg AL et al, 2011; Sikorski et al, 2011). Las personas obesas tienen mayores tasas de depresión, ansiedad y tendencia al suicidio que la población general. Así como desórdenes alimenticios como trastornos por atracón o síndrome de alimentación nocturna (Malnick SDH y Knobler H, 2006). Además, la obesidad puede conllevar problemas sociales como la discriminación, disminución del empleo, educación, atención sanitaria y aislamiento social (Seidell JC, 1995; Malnick SDH y Knobler H, 2006; Lewis S et al, 2010; Sikorski et al, 2011). Sin embargo, existen autores que afirman que esta asociación es débil y que se presentaría mayoritariamente en mujeres obesas o en individuos con obesidad mórbida, existiendo una relación en forma de U (Onyike CU et al, 2003; Herva A et al, 2006; De Wit LM et al, 2009; Kyrou I et al, 2014). Por otra parte, trastornos psicológicos comunes como depresión, ansiedad o estrés crónico constituyen factores de riesgo para desarrollar obesidad, manifestaciones del síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Kyrou I et al, 2014).

-Problemas dermatológicos: la obesidad se asocia con numerosas condiciones dermatológicas. Estrías de distensión, acantosis nigricans, hirsutismo, acné, intertrigo, candidiasis, foliculitis o celulitis (Kyrou I et al, 2014).

La obesidad está relacionada con una amplia gama de complicaciones médicas tal y como hemos visto. Sin embargo, no todos los individuos desarrollan estas patologías. El estado físico, la actividad física que se realiza, la distribución de la grasa, presencia de resistencia a la insulina, la historia familiar, así como la edad en la que se desarrolla la obesidad son importantes para aumentar el riesgo de las complicaciones vistas (Malnick SDH y Knobler H, 2006).

1.2 Regulación del apetito

La alimentación y el número de comidas diarias varía según el nivel cultural, la situación socio-económica, la disponibilidad de alimentos y otros factores relacionados con el estilo de vida, pero sin embargo, la mayoría de los individuos mantienen el peso corporal estable durante años.

1.2.1 Recompensa hedónica de los alimentos

El comportamiento alimentario en general y el apetito en particular como un concepto subjetivo, son fenómenos complejos que se conceptualizan por la selección de determinados tamaños y tipos alimentos, así como la frecuencia de toma de alimentos. El medioambiente, la fisiología, la composición nutricional estímulos culturales y sociales ejercen efectos sobre éstos dos conceptos (De Castro JM, 1998; Martins C et al, 2008; Tremblay A y Bellisle F, 2015). Los patrones alimentarios son a menudo determinados por la disponibilidad de fuentes alimentarias. Sin embargo, incluso en circunstancias de acceso constante a alimentos, los animales de laboratorio y los humanos no comen continuamente. Señales periódicas activan el inicio de la comida, mientras que otras señales llevan a finalizar el consumo y luego inhiben la ingesta adicional durante cierto tiempo antes de que el ciclo comience de nuevo. La inhibición del consumo de alimentos se produce a través de la saciedad; complejo proceso que progresivamente inhibe la motivación de comer durante una comida. Al inicio de la toma, el acto de comer se realiza bajo la combinación de factores fisiológicos (hambre), señales sensoriales (olfativas, gustativas, visuales, estéticas) y otros factores relacionados con el medio ambiente, como la hora del día y la situación social, Figura 1.17 (Rolls ET, 2007; De Castro JM, 2010). Progresivamente, a medida que se ingieren los alimentos, se desarrollan influencias internas inhibitorias (sensoriales, cognitivas, gástricas, hormonales, neuronales) que ponen fin a la ingestión. Este mecanismo determina el tamaño de la comida y el retorno del hambre durante una determinada duración (Tremblay A y Bellisle F, 2015). El hipotálamo contiene neuronas con diferentes transmisores peptídicos sensibles a señales neurales y hormonales que influyen en el hambre frente a la saciedad, tal y como se ha visto anteriormente. Estos responden ante el tacto, olor, gusto y visión de la comida, pero sólo si el hambre se encuentra presente, correlacionándose con el agrado subjetivo del gusto de los alimentos (Rolls ET, 2007). En los últimos años las características sensoriales de los alimentos se han incrementado aumentando su palatabilidad, pudiendo

sobrepasar las señales de saciedad y contribuir a la tendencia de un aumento en la ingesta de alimentos (Rolls ET, 2007).

Factores sensoriales como el gusto, olfato o la textura de los alimentos estimulan la ingesta al inicio de una comida. A medida que avanza la toma de alimentos, se desarrolla una habituación sensorial a los alimentos ingeridos y se producen diferentes señales (distensión gástrica, disminución de la ghrelina estomacal, aumento de la glucemia y liberación de hormonas y péptidos) que minan la motivación para comer y llevan al fin de la ingesta. Después de alcanzar la saciedad debido a las características sensoriales por un determinado alimento, otros con diferentes características conservan su poder estimulante y se consumen hasta que las señales de saciedad son lo suficientemente potentes para contrarrestar el atractivo sensorial de estos alimentos (Rolls ET, 2007; Tremblay A y Bellisle F, 2015). Tras el final de una comida, numerosos factores contribuyen a la inhibición de la ingesta adicional durante un tiempo determinado, como el peso, volumen, contenido energético, nutricional, y la creencia sobre la carga energética contribuyen a la modulación de la saciedad (Cassady BA et al, 2012; Tremblay A y Bellisle F, 2015). La "saciedad sensorial específica" inhibe la ingesta de cualquier alimento que comparta las características sensoriales (olor, sabor e incluso la forma y el color) de los alimentos ingeridos en las horas o días posteriores a su consumo. A menudo, las bebidas calóricas inducen menos inhibición después de la ingesta que alimentos con similar carga de energía, pudiendo inducir un "consumo excesivo pasivo" (Almiron-Roig E et al, 2013). Alimentos palatables pueden ser consumidos con un tamaño un 44% más grande que aquellas comidas neutras o desagradables (De Castro JM, 2010).

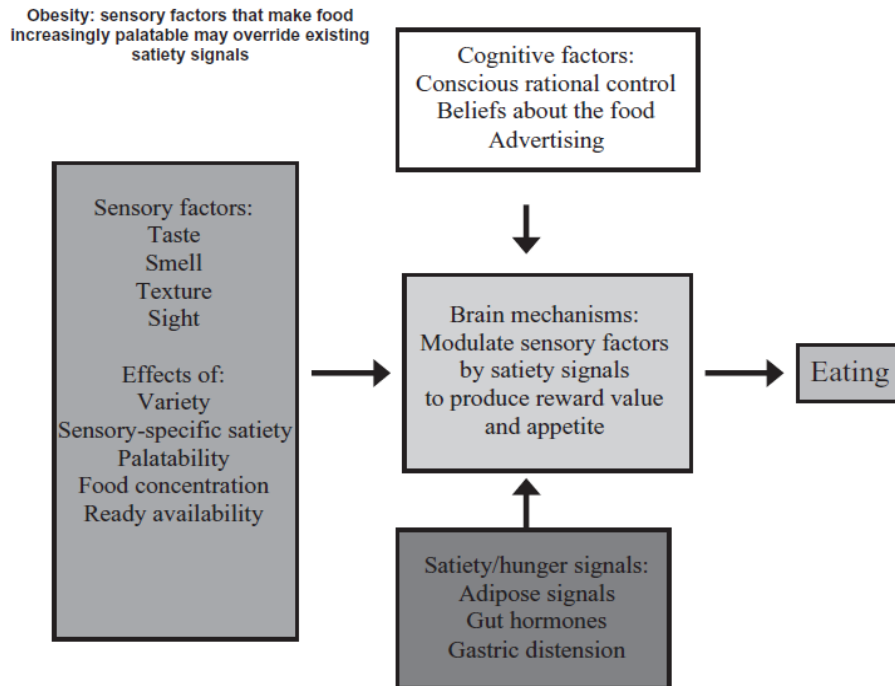


Figura 1.17 Interacción entre factores sensoriales y consumo de alimentos (Rolls ET, 2007).

1.2.2 Regulación del balance energético corporal

El impulso por comer y el gasto energético se ajustan de manera que con el tiempo, el peso corporal se mantiene estable, al igual que el contenido de grasa corporal debido al proceso de homeostasis energética, que iguala el consumo de energía con el gasto durante largos periodos de tiempo. El mecanismo de homeostasis energética comprende diferentes neuronas presentes en el hipotálamo y en otras áreas cerebrales que forman parte de un neurocircuito que regula el consumo de alimentos en respuesta a la entrada de señales humorales que circulan a concentraciones proporcionales al contenido de grasa corporal (Morton GJ et al, 2006; Morton GJ et al, 2014; Neary NM et al, 2004). La información con respecto al estado nutricional y la grasa almacenada es transmitida al cerebro donde es integrado con señales cognitivas, visuales, olfatorias y del gusto, que ocurren inconscientemente antes del primer mordisco (Morton GJ et al, 2006). Sin embargo, esta evidencia parece estar en desacuerdo con la prevalencia de sobrepeso y obesidad de los países occidentales (Morton GJ et al, 2014).

Desordenes en el mecanismo homeostático puede conllevar a obesidad y sus complicaciones asociadas (Stanley S et al, 2005).

El sistema homeostático responsable de la regulación del balance energético se centra en el hipotálamo que integra las señales neuronales y nutrientes mediante señales hormonales originadas en el intestino delgado, páncreas, hígado, tejido adiposo y tronco encefálico (Stanley S et al, 2005; Ziauddeen H et al, 2015). El sistema nervioso central (SNC) influye en el balance energético y en el peso corporal a través de diferentes mecanismos:

- Efecto en el comportamiento, incluyendo la alimentación y la actividad física.
- Efecto en la actividad del sistema autónomo nervioso que regula el gasto energético y otros aspectos del metabolismo.
- Efecto en el sistema neuroendocrino, incluyendo la secreción de hormonas como la hormona tiroidea, hormona del crecimiento, cortisol, insulina, esteroides sexuales. La identificación y coordinación de este complejo sistema ha sido objeto de estudio durante mucho tiempo (Spiegelman BM y Flier JS, 2001).

La regulación del comportamiento alimentario está formada por dos componentes; uno que actúa a corto plazo y otro a largo plazo, controlados por distintos mecanismos interrelacionados entre sí (Emond M et al, 1999; Badman MK y Flier JS, 2005). El sistema de corto plazo implica la iniciación (promueve el apetito) y la finalización de la ingesta (saciedad), además de limitar el tamaño de cada comida (Spiegelman BM y Flier JS, 2001; Woods SC et al, 1998). Entre las señales a corto plazo la mayoría son anorexigénicas, como la distensión gástrica o la liberación de señales emitidas por el tracto gastrointestinal (colecistoquinina, CCK), a excepción de la ghrelina y el sistema endocanabinoide que promueven el apetito (Morton GJ et al, 2006). Sin embargo, estas señales resultan insuficientes para explicar la estabilidad del peso corporal. Por ello, el sistema a largo plazo emite señales en función de la energía consumida en periodos prolongados y en proporción a las reservas del tejido adiposo (señales de adiposidad) que se encargan de la regulación del peso corporal (Sánchez-Lasheras C et al, 2009). Entre estas señales, las más importantes son las producidas por la insulina y la leptina, que interactúan entre ellas para el mantenimiento del equilibrio energético corporal (Wilding JP, 2002).

Leptina e insulina sirven como señales de retroalimentación negativa de adiposidad. Concentraciones bajas indican un bajo almacenamiento periférico de

energía y promueve el consumo de alimentos. El péptido gástrico ghrelina sirve como señal de hambre en el hipotálamo y tronco encefálico, mientras que los péptidos intestinales como colecistoquinina, glucagon-like peptide-1 y péptido YY, sirven como señales de saciedad (Ziauddeen H et al, 2015). En la siguiente tabla se muestran algunas de las hormonas implicadas en la regulación del apetito (Tabla 1.10).

Tabla 1.10 Hormonas relacionadas con la regulación del apetito (Neary NM et al, 2004; Wynne K et al, 2005; Kola B et al, 2008; Lancha A et al, 2012). Δ: activar, X: inhibir, Glu: glucosa.

Hormona	Lugar de secreción	Acción	Efecto	Correlación síntesis o aumento
Insulina	Páncreas	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico	Carga de Glu Masa grasa
Leptina	Adipocitos y estómago	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico X NPY, AgRP Δ POMC	Adiposidad
Péptido YY (PYY)	Intestino	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico	Después de las comidas
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Intestino	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico	Después de las comidas
Cholecystokinin (CCK)	Intestino	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico Regula cantidad de comida	Después de la ingesta
Melanocortina 3 y 4 (MC3R, MC4R)	Hipotálamo	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico	Disminuye con ayuno
Glucagón	Páncreas	Reducción consumo de alimentos	Anorexigénico	Ayuno
Ghrelina	Estómago	Aumento consumo de alimentos	Orexigénico	Ayuno
Neuropéptido Y (NPY)	Hipotálamo	Aumento consumo de alimentos	Orexigénico	Ayuno
Adiponectinas	Tejido adiposo	Aumento consumo de alimentos	Orexigénico	Inversamente relacionado tej. Adiposo

Sistema endocanabinoide	SNC	Aumenta consumo de alimentos	Orexigénico	Ayuno Actúa junto a la ghrelina
--------------------------------	-----	------------------------------	-------------	------------------------------------

El circuito cerebral que controla el acto de comer en humanos es regulado no solo por mecanismos homeostáticos, también por el sistema de recompensa, emoción/memoria, atención y por el sistema de control cognitivo. Estos circuitos interactúan para controlar el consumo energético y el gasto (Farr OM et al, 2016). La alimentación es afectada por factores metabólicos, neurales y endocrinos, y se modifica por la vista, olfato, factores emocionales y cognitivos (Spiegelman BM y Flier JS, 2001).

En respuesta a la reducción de los depósitos de grasa corporal, cambios adaptativos ocurren en el sistema neuronal que lleva a cambios tanto en el comportamiento de búsqueda de alimentos (iniciación de la comida), como en la percepción de saciedad (finalización ingesta). En respuesta a la pérdida de peso, la motivación para encontrar alimentos y el tamaño de las comidas tienden a aumentar hasta que los depósitos energéticos son reabastecidos (Morton GJ et al, 2006).

Aunque el medioambiente y los factores de estilo de vida contribuyen a la patogénesis de la obesidad, adaptaciones homeostáticas a la pérdida de peso inducidas por restricción calórica voluntaria son sólidas en individuos obesos y normopeso. Además, personas con normopeso están protegidas contra la expansión de los depósitos de grasa inducidos por la sobrealimentación, indicando la existencia de mecanismos biológicos protectores contra la ganancia y la pérdida de peso, al menos en individuos con normopeso. Este hecho podría indicar la defensa del mantenimiento del peso corporal en obesos, más que la ausencia de regulación. La interacción entre los factores ambientales promotores de obesidad y el sistema de control homeostático contribuyen al desarrollo de formas comunes de obesidad y por lo tanto, a la epidemia global de la obesidad (Morton GJ et al, 2006).

1.3 Obesidad y estilo de vida

1.3.1 Actividad física

La disminución de la actividad física cotidiana durante las últimas décadas se debe a la industrialización, el transporte mecanizado, la urbanización y otros aspectos de la tecnología que han provocado un menor gasto energético en la vida de las sociedades desarrolladas (Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013). Se estima, que la reducción del gasto energético diario atribuible a todos estos factores en los últimos años podría ser de unas 250-500 kcal/día (Fox KR et al, 2007). La prevalencia de sedentarismo en Europa es muy alta, alcanzando al 60% de los europeos en 2009. Según datos de la Encuesta de Hábitos Deportivos en España en el 2015, más de la mitad de la población mayor de 15 años practicó deporte en el último año (53,5%), ya sea de forma periódica u ocasional. De éstos, un 19,5% lo practican diariamente. Existen diferencias por sexo (mayor en hombres) y por nivel de formación, presentando mayores tasas entre aquellos que habían cursado una educación superior (Encuesta de Hábitos Deportivos en España, 2015).

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que ser físicamente inactivo conlleva importantes efectos negativos sobre la salud como síndrome metabólico, DMT2, HTA, ECV y mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa. De acuerdo con datos de la OMS, cada año al menos 1,9 millones de personas mueren debido a la inactividad física (González-Gross M y Meléndez A, 2013; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013). La actividad física realizada y el tiempo gastado viendo la televisión, con el ordenador o cualquier otra actividad sedentaria contribuyen al desarrollo de sobrepeso en hombres. Individuos más sedentarios son más propensos a tener hábitos poco saludables como el tabaco, alcohol, mayor ingesta de energía total, así como de grasas saturadas, alimentos procesados o refinados. Individuos aparentemente sanos con un nivel de AF alto tienen una prevalencia de tabaquismo y sobrepeso menor que los que realizan menos AF (Hu FB, 2003).

Debido a la importancia en la regulación del peso corporal y de los efectos independientes sobre la salud, el ejercicio físico ha mostrado ser una intervención eficaz sobre el estilo de vida. El interés para combatir el sobrepeso y la obesidad radica en que es el único método que aumenta el gasto energético. Diversos estudios han mostrado la relación inversa entre la forma física y la mortalidad en adultos independientemente del IMC (Lee IM y Paffenbarger RS Jr, 2000; Farrell SW et al, 2002; Manson JE et al, 2002). Pese a estos hallazgos, existe evidencia

que apoya la posición de que la AF por sí sola no logra los efectos deseados sobre la regulación del peso, teniendo un efecto modesto en éste (Jakicic JM y Otto AD, 2005; Consenso SEEDO, 2007; Jakicic JM, 2009). Varias investigaciones han observado como una intervención con sólo actividad física es menos efectiva en la pérdida de peso (<3% del peso inicial) que la intervención con dieta o dieta más ejercicio, siendo la combinación de ambas intervenciones la más influyente. Sin embargo, es importante destacar que incluso reducciones moderadas del peso corporal pueden tener beneficios ante el riesgo cardiovascular y la salud en general. Además, la actividad física es un comportamiento de estilo de vida clave en la pérdida de peso a largo plazo y en el mantenimiento de la pérdida de peso (Jakicic JM, 2009).

Estudios epidemiológicos han evidenciado los beneficios de la actividad física sobre el riesgo de mortalidad por todas las causas, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. Aumentos moderados de AF confieren significantes beneficios sobre la salud. Una vida físicamente activa disminuye el riesgo de mortalidad por ECV, previene y/o retrasa el desarrollo de HTA, mejora el perfil lipídico (disminuye TG y aumenta c-HDL), reduce los niveles de leptina (Hu FB, 2003; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013) y de diferentes marcadores proinflamatorios (TNF- α , IL-6 o PCR) (Balagopal P et al, 2005), disminuye el riesgo de DMT2 e incluso de ciertos tipos de cáncer (colon, mama), y mejora el control del peso corporal entre otros (Hu FB, 2003; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013).

Durante el ejercicio físico se aumenta el flujo y la capilarización a nivel muscular, aumentando el metabolismo oxidativo que produce un incremento de ácidos grasos libres procedentes de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo (Fujioka K et al, 2000), y un aumento de la actividad del enzima glucógeno sintetasa del músculo, sensibles a la insulina (Bruce CR et al, 2004). La consecuencia es que, al mejorar la sensibilidad a la insulina a nivel periférico, se reduce el porcentaje de masa grasa, reduciendo los niveles de adipocitoquinas (Dunkan GE et al, 2003; Ryan AS et al, 2004). Sin embargo, el ejercicio intenso y extenuante de manera puntual no sólo no mejora el estado proinflamatorio, sino que podría empeorarlo (Hirose L et al, 2004).

En individuos obesos o con sobrepeso la pérdida de peso obtenida mediante la realización de AF se acompaña al igual que la práctica en individuos con normopeso, de reducciones en los niveles de lípidos sanguíneos, glucosa, insulina, frecuencia cardiaca en reposo y presión arterial, reduciendo el riesgo cardiovascular entre un 30-50% en ambos sexos (Manson JE et al, 2002), así como

una disminución de la grasa visceral y abdominal subcutánea (Ross R et al, 2000). Además, favorece la autoestima o mejora diversos procesos como la depresión o ansiedad, frecuentemente asociados con pacientes obesos (Cioffi J, 2002; Thompson PD et al, 2003). También se han observado beneficios sobre la salud en otro tipo de actividades como ejercicios de actividad moderada a vigorosa (MVPA) realizados durante sesiones de ≥ 10 minutos (sin presentar cambios en el c-HDL), y en actividades como caminar (Manson JE et al, 2002; Jakicic JM et al, 2015). Mujeres que caminaron enérgicamente o se ejercitaron vigorosamente al menos 2,5 horas por semana tuvieron una reducción del riesgo del 30% (Manson JE et al, 2002). El estudio EXERNET realizado sobre población española de edad avanzada observó como aquellos individuos que caminaban con regularidad tenían una menor prevalencia de sobrepeso y obesidad que aquellos que eran sedentarios (Gómez-Cabello A et al, 2012).

Es necesario adaptar la AF a las diferentes etapas de la vida, donde será más intensa en el caso de niños y adolescentes, mientras que en edad adulta el objetivo es mejorar el rendimiento a nivel cardiovascular, la fuerza muscular y evitar lesiones osteomusculares. Diferentes sociedades científicas recomiendan para reducir el riesgo de varias enfermedades como la obesidad, al menos 30 minutos de AF de intensidad moderada durante todos los días, así como ejercicios de resistencia que impliquen los principales grupos musculares 2-3 días, para así aumentar la masa muscular. Además, sería necesario combatir el sedentarismo, fomentando el incremento de las actividades cotidianas que generen un gasto calórico (Consenso SEEDO, 2007; González-Gross M y Meléndez A, 2013; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013).

1.3.2 Hábito tabáquico

El tabaco representa un gran desafío para la salud pública en todo el mundo. La reducción del consumo de tabaco y el abandono del hábito tabáquico necesita ser una prioridad en salud (Harris KK et al, 2016). En los últimos años ha aumentado la conciencia popular sobre los daños del tabaquismo y las políticas para controlar el tabaco en numerosos países (Inoue-Choi M et al, 2016). En 2008, la OMS introdujo una campaña rentable llamada MPOWER para ayudar a reducir el consumo de tabaco en el mundo (Harris KK et al, 2016). Las prohibiciones de fumar en espacios públicos y privados están consiguiendo un menor consumo de tabaco (Brook JS et al, 2014). Pese a esto, es necesario intensificar los esfuerzos encaminados a reducir el consumo de este producto (Lohse T et al, 2016).

Aproximadamente el 19% de las mujeres y 23% de los hombres en EEUU son fumadores habituales (Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011). Esta cifra es algo mayor en España, donde el 23% (27,6% hombres y 18,6% mujeres) de la población mayor de 15 años afirman fumar a diario, 2,4% fumador ocasional, 25,7% exfumador y 49,0% nunca ha fumado (INE, 2015). Estas cifras han disminuido durante los últimos años (INE, 2015; Harris KK et al, 2016; Lohse T et al, 2016). La OMS estima que cada año 6 millones de individuos en todo el mundo mueren prematuramente por enfermedades relacionadas con el tabaco, donde la mayoría de muertes ocurre en países de medio o bajos ingresos (Harris KK et al, 2016; Inoue-Choi M et al, 2016). Además, personas con un menor nivel educativo y socioeconómico tienen un mayor consumo de tabaco y mayor IMC (Lohse T et al, 2016). Del total de estas muertes, más de 5 millones son debidas a los resultados del uso directo del tabaco, y más de medio millón son el resultado de la exposición al humo de los no fumadores. Fumar, aumenta el riesgo de múltiples condiciones como diversos tipos de cáncer, DMT2, enfermedades del corazón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, defectos congénitos, efectos adversos reproductivos en ambos sexos, osteoporosis, fractura de vertebras y cadera, y otros problemas de salud (Roura E et al, 2014; Jaramillo JD et al, 2015; Harris KK et al, 2016). El tabaco afecta a distintas hormonas disminuyendo el nivel de estrógenos (Ruan X y Mueck AO, 2015) o serotonina. Posiblemente, por esta causa se ha asociado recientemente el tabaco con un mayor riesgo de accidentes y suicidios (Carter BD et al, 2015). Asimismo, fumadores pasivos tienen graves consecuencia en la salud, como baja tasa de natalidad en los hijos de madres fumadoras pasivas, síndrome de muerte súbita infantil, DMT2 y obesidad (Harris KK et al, 2016). Además, un estudio reciente ha demostrado que no existe nivel seguro de número de cigarrillos. Fumadores que han consumido menos de 1 cigarrillo o de 1 a 10 durante toda la vida tenían un riesgo considerablemente mayor de muerte prematura que los no fumadores. Es decir, una exposición prolongada incluso con consumos bajos de tabaco tiene efectos perjudiciales para la salud (Inoue-Choi M et al, 2016). Por otra parte, fumar produce elevados costes a la sociedad. Entre 2009 y 2012 los costes por gastos en salud o por pérdida de productividad en el lugar de trabajo costó a los EEUU 289-332,5 billones de dólares (Harris KK et al, 2016).

La nicotina y el acto de fumar produce cambios en el metabolismo, afectando directamente al metabolismo de la glucosa, a la activación de la lipoproteína lipasa que descompone TG formando ácidos grasos libres, activa el sistema nervioso simpático aumentando los niveles de adrenalina, noradrenalina, produce una estimulación directa del receptor de la melanocortina (MC4-R) y

potencia los niveles de leptina, y otros cambios que originan anorexia, reduciendo el consumo de comida e incrementando el gasto energético, mayor termogénesis del tejido adiposo marrón que conlleva a una pérdida de peso (Figura 1.18) (Chiolero A et al, 2008; Nakhate KT et al, 2009; Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011; Seeley RJ, Martínez de Morentin PB et al, 2012; Sandoval DA, 2011; Bajaj M, 2012; Thorgeirsson TE et al, 2013). El efecto en el gasto energético es menor entre los sujetos obesos (Audrain JE et al, 1995) y éste depende además, del grado de actividad física y la forma física (Chiolero A et al, 2008).

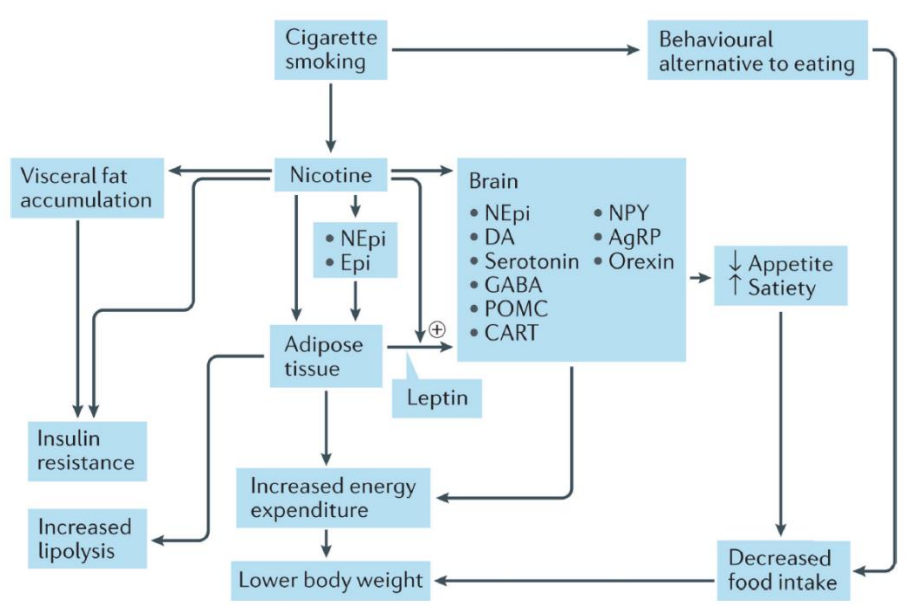


Figura 1.18 Mecanismos por los cuales el tabaquismo reduce el peso corporal (Harris KK et al, 2016).

La coexistencia de sobrepeso y tabaquismo tiene considerables consecuencias para la salud. Según el estudio Framingham, la esperanza de vida para obesos fumadores es de 13 años menos que los normopeso y no fumadores (Chiolero A et al, 2008). Sin embargo, una relación dosis-respuesta inversa se encuentra entre el tabaquismo y el IMC, con fumadores con un menor IMC respecto al rango de referencia saludable. Además, existe una asociación lineal negativa con el IMC, aquellos que tenían un menor IMC ganaban más peso al dejar de fumar que los que presentaban un IMC más elevado. Fumadores tenían mayor tejido adiposo visceral que los no fumadores (Chiolero A et al, 2008; Lee K et al, 2012; Thorgeirsson TE et al, 2013), existiendo una correlación positiva entre el número de cigarrillos fumados, el peso y el perímetro de la cintura (Canoy D et al,

2005; Chiolero A et al, 2008; Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011; Thorgeirsson TE et al, 2013; Harris KK et al, 2016). Tanto en fumadores activos como pasivos el riesgo de DMT2 es mayor (Kowall B et al, 2010). Aunque se han observado mejoras en la sensibilidad a la insulina por la normalización de la fosforilación de IRS-1 (insulin receptor substrate 1) en Ser636, al dejar de fumar (Bergman BC et al, 2012; Harris KK et al, 2016). (Kowall B et al, 2010). Asimismo, fumadores tienen mayor nivel de triglicéridos plasmáticos, menor c-HDL y más RI. (Chiolero A et al, 2008; Harris KK et al, 2016). Fumadores con normopeso tienen mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de otras patologías que los exfumadores obesos o con sobrepeso según una investigación realizada por Siahpush (Siahpush M et al, 2014). Diversos estudios han constatado como la media de peso de los fumadores es menor que la de no fumadores (Harris KK et al, 2016), pero una vez que estos individuos dejan de fumar ganan una media de 4-5 kg durante los 6-12 meses siguientes, alcanzando el peso observado en los no fumadores, además de un mayor acúmulo de grasa corporal (Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011).

El aumento de peso después del cese del tabaco se asocia con una disminución de adiponectinas y un incremento del riesgo de síndrome metabólico (Inoue K et al, 2011). El incremento medio en la ingesta calórica es de 227 kcal en aquellos individuos que dejan de fumar (Harris KK et al, 2016). Adicionalmente, muchos fumadores tienen sobrepeso antes de empezar con la deshabituación tabáquica, y son las mujeres las que presentan mayor obesidad y preocupación por el aumento de peso (Levine MD et al, 2013). Existe una relación entre la ganancia de peso, la edad, el sexo y el número de cigarrillos fumados antes del inicio de la deshabituación. Individuos jóvenes son los más propensos a ganar más peso. Hombres fumadores ocasionales ganan más peso que las mujeres, sin embargo, cuando las mujeres eran grandes fumadoras ganaban más peso que los hombres. Por lo tanto, los individuos con más riesgo de aumentar de peso después de dejar de fumar podrían ser las mujeres jóvenes y grandes fumadoras (Locatelli I et al, 2014). Otros estudios indican que los grandes fumadores en general ganaban más peso al dejar de fumar que los fumadores ocasionales (Chiolero A et al, 2008).

El mayor aumento de grasa visceral después de dejar de fumar se produce a los 2 años. No existen diferencias entre la grasa visceral de un ex fumador de más de 20 años y de una persona que nunca ha fumado (Harris KK et al, 2016). Las causas por las que se produce este aumento permanece sin aclarar, pero puede ser debida a que la capacidad de la nicotina para suprimir el apetito se invierte. La ausencia de nicotina aumenta el valor gratificante de los alimentos, lo que podría hacer que las personas coman más snacks ricos en grasas y azúcares (Audrain-

McGovern J y Benowitz NL, 2011; Harris KK et al, 2016). Factores de estilo de vida desfavorables es probable que ocurran de forma coincidente (Lohse T et al, 2016). Fumadores ingieren menos fruta y verduras, adoptan patrones de consumo de nutrientes no saludables, beben más alcohol y realizan menos actividad física que los no fumadores (Chiolero A et al, 2008). Especial atención requieren los grupos de nivel socioeconómico bajo, ya que presentan una menor actividad y una dieta alta en grasas que contribuyen al aumento de peso al dejar de fumar (Chiolero A et al, 2008; Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011).

El poder adictivo de la nicotina es la principal razón por la que los fumadores continúan consumiendo tabaco (Fiore MC et al, 1999). La ganancia de peso tras la suspensión del tabaco ha sido una de las principales causas por las que los fumadores, especialmente mujeres, fallan al iniciar el abandono del hábito de fumar y recaen después de iniciar el cese del tabaco (Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011; Siahpush M et al, 2014). La idea que fumar cigarrillos es útil para controlar el peso corporal ha sido parte de la cultura popular durante muchos años. Los anuncios de cigarrillos durante la década del 1930 sugerían que las mujeres debían "buscar un cigarrillo en lugar de un dulce". Sin embargo, no hay que ignorar los beneficios del cese del consumo de tabaco respecto a los efectos negativos sobre la salud del aumento de peso producido por el abandono del hábito de fumar (Hankey C y Leslie W, 2012). Beneficios superiores de salud se han visto cuando los fumadores abandonan pronto su hábito (Harris KK et al, 2016).

1.3.3 Patrón de sueño

El concepto sueño inadecuado hace referencia a la duración más corta del sueño o a la pobre calidad del sueño con o sin la presencia de trastornos del descanso nocturno (Knutson KL, 2012).

Paralelamente al rápido aumento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en población occidental en el último siglo, ha acontecido una disminución constante y rápida en el tiempo del sueño (Patel SR y Hu FB, 2008; Patel SR, 2009). El inicio del uso de la electricidad en forma de luz en el interior de las casas condujo a una disminución en la media de la duración del sueño en países industrializados (Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Patel SR, 2009). A principios del siglo 20, la media de descanso nocturno de la población adulta joven era de 9 horas por noche, pero en la década de los 60 disminuyó hasta las 7,7 horas (Tune GS, 1968). El aumento de los hogares asalariados y la mayor prevalencia del trabajo por turnos han contribuido a una nueva disminución en la hora de dormir.

El desarrollo de nuevas tecnologías con acceso las 24 horas del día, como la televisión por cable o internet puede haber acelerado en las últimas décadas esta decadencia. Según la encuesta anual de la National Sleep Foundation, en 1998 solamente el 35% de los adultos americanos dormían 8 horas y este valor disminuyó hasta el 26% en 2005 (Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Patel SR y Hu FB, 2008). Esta fundación informó que la media de sueño óptimo según la población era de 7h18min, pero la media de sueño real disminuía hasta 6h40min según datos del 2008 (Morselli L et al, 2010). Actualmente más del 30% de los adultos entre los 30 y 64 años en EEUU informan que la duración del sueño nocturno es menor de 6 horas (Knutson KL y Van Cauter E, 2008), y esta tendencia es similar en países europeos (Morselli L et al, 2010). En población pediátrica, los adolescentes son los que tienen una mayor deuda de sueño. Las necesidades fisiológicas de sueño en adolescentes deberían ser aproximadamente de 9 horas (Carskadon MA et al, 2002), y la duración del sueño en esta población es de 7h12min en EEUU y de 7h45 en adolescentes franceses. Adultos y adolescentes que manifestaban sueño insuficiente eran más propensos a tener somnolencia, cansancio, irritabilidad, estado de ánimo depresivo y mayor ingesta de bebidas con cafeína (Morselli L et al, 2010). Por otra parte, se ha observado que el estatus socioeconómico puede influir en el sueño. Personas con bajo nivel socioeconómico pueden tener un menor ambiente de sueño favorable, jornadas laborales largas y peores horas de trabajo como rotatorios o turnos de noche (Patel SR y Hu FB, 2008). Además, un sueldo bajo se relaciona con menor duración del sueño (Lauderdale DS et al, 2006). En la figura 1.19 se pueden observar factores asociados con la biología, cultura y medioambiente que pueden interactuar con el sueño.

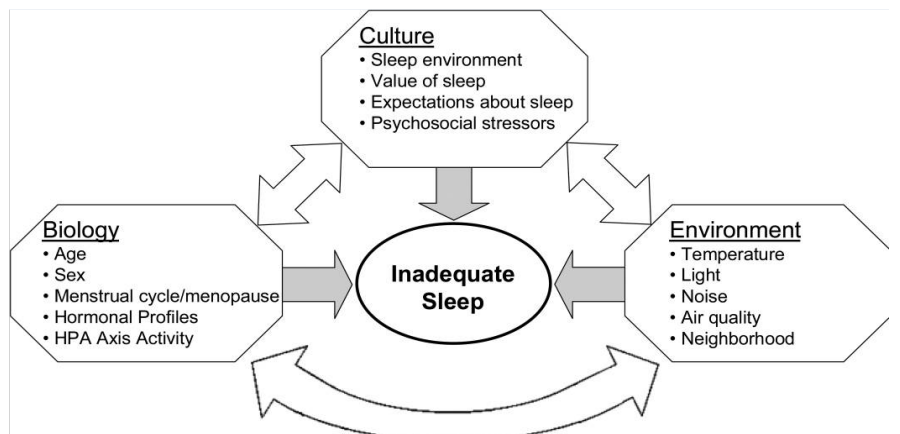


Figura 1.19 Factores biológicos, culturales y medioambientales que influyen en la calidad del sueño (Knutson KL, 2012).

Además de producir fatiga y enlentecer funciones neurocognitivas, la corta duración del sueño puede ser un nuevo factor de riesgo para la ganancia de peso y obesidad (Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Patel SR, 2009; Knutson KL, 2012). Tanto una cantidad corta (<5 h/día) como larga (>9 h/día) de sueño han sido asociadas con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes (Ayas NT et al, 2003; Patel SR et al, 2004; Gangwisch JE et al, 2006; Williams CJ et al, 2007; Knutson KL, 2012). Asimismo, recientes estudios han demostrado que la valoración de las alteraciones del sueño en combinación con la duración es un mejor predictor de enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes que la valoración por sí sola de las horas de sueño (Chandola T et al, 2010; Grandner MA et al, 2012).

Numerosos estudios observacionales han encontrado una asociación significativa entre la corta duración del sueño (generalmente <6 horas po

r noche) y el aumento de la prevalencia de obesidad o mayor IMC en adultos de ambos sexos (Cappuccio FP et al, 2008; Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Marshall NS et al, 2008). Además de un mayor peso corporal cuando la duración del sueño era larga (generalmente > 8 horas), sugiriendo una asociación en forma de U entre la duración del sueño y el IMC (Knutson KL, 2012). Esta relación también se encontró en población infantil (Patel SR y Hu FB, 2008). Niños que dormían poco (<10 horas per noche) tenían un 58% más riesgo de ser obesos (Chen X et al, 2008). Asociaciones entre el sueño y el IMC parece ser más fuerte a edades más tempranas, sugiriendo que niños y adolescentes pueden ser más vulnerables al efecto de un inadecuado sueño (Danielsen et al, 2010).

Estudios prospectivos han examinado el sueño y la ganancia de peso en población adulta e infantil. Varias investigaciones obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas entre un sueño más corto y mayor aumento de peso (López-García E et al, 2008; Watanabe M et al, 2010; Magee CA et al, 2011; Knutson KL, 2012). Un estudio realizado en afroamericanos e hispanos residentes en los EEUU, encontraron en individuos menores de 40 años que aquellos que presentaban cinco o menos horas de sueño por noche experimentaban un incremento en el IMC, grasa visceral y grasa subcutánea a los 5 años en comparación con aquellos que manifestaban dormir 6-7 horas por noche (Hairston KG et al, 2010). Se encontró un porcentaje de grasa corporal mayor en aquellos individuos que dormían menos de 5 horas comparado con los que presentaban 7-8 de sueño (Ayas NT et al, 2003), al igual que un mayor perímetro de la cintura (6-7 cm) y de la cadera (4-7 cm) (Patel SR, 2009). Por el contrario, López-García et al no encontraron asociación entre obesidad abdominal y el sueño (López-García E et

al, 2008). En población infantil, varios estudios prospectivos han observado un incremento del riesgo de obesidad o de peso asociado a duraciones de sueño más cortas (Reilly JJ et al, 2005; Snell EK et al, 2007). Muchos de estos estudios sugieren la presencia de diferencias por sexo y edad en esta asociación, lo que requiere estudios adicionales (Knutson KL, 2012). Por el contrario, diversos estudios prospectivos no obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas entre la duración del sueño y cambio en el peso corporal (Stranges S et al, 2008; Lauderdale DS et al, 2009)

Por otra parte, esta asociación puede ser bidireccional. Individuos con un alto IMC tienen peor calidad del sueño (Jennings JR et al, 2007; Knutson KL, 2012), por lo que pueden ser más vulnerables al deterioro cardiometabólico causado por un sueño inadecuado. Como se ha visto en el apartado anterior, la obesidad es un factor de riesgo para la apnea del sueño, artritis, asma y depresión, factores que alteran la habilidad para dormir, que a su vez se asocia con mayor riesgo de enfermedades metabólicas (Pack AI y Gislason T, 2009; Patel SR, 2009; Pamidi S et al, 2010). Lo mismo ocurre en los individuos con diabetes, existe una relación bidireccional entre el inadecuado sueño y la prevalencia de diabetes o la intolerancia a la glucosa (Trento M et al, 2008). Un control glucémico inadecuado está relacionado con peor calidad del sueño y trastornos respiratorios del sueño (Aronsohn RS et al, 2010; Knutson KL et al, 2011)

Numerosas investigaciones han evidenciado que un sueño inadecuado se asocia a enfermedades cardiometabólicas como la diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Además, trastornos respiratorios del sueño se ha visto que aumenta el riesgo de estas patologías (Williams CJ et al, 2007). Diversos estudios transversales demostraron la existencia de un incremento de la glucemia sanguínea (Troxel WM et al, 2010), mayor prevalencia de diabetes o intolerancia a la glucosa en individuos con inadecuado sueño (Knutson KL y Van Cauter E, 2008), así como otros estudios prospectivos y metanálisis han establecido una asociación en forma de U entre la duración subjetiva del sueño y la diabetes (Cappuccio FP et al, 2010; Xu Q et al, 2010; Knutson KL, 2012). Asimismo, el deterioro de la calidad del sueño, como dificultad en el inicio y en el mantenimiento del sueño, ha sido asociado con un incremento del riesgo de desarrollar DMT2 (Mallon L et al, 2005; Hayashino Y et, 2007; Beihl DA et al, 2009; Knutson KL, 2012). Estudios experimentales de privación del sueño observaron un aumento en la activación simpática produciendo menor tolerancia a la glucosa (Spiegel K et al, 1999). Los mecanismos biológicos que subyacen estas asociaciones aún no se han dilucidado (Williams CJ et al, 2007). Por el contrario,

un estudio realizado por Björkelund C et al no encontró ninguna asociación entre el sueño y la incidencia de diabetes (Björkelund C et al, 2005).

Diversos análisis han vinculado la relación entre la duración del sueño ya sea larga o corta o la autopercepción de la calidad del sueño con mayor valor de presión arterial o mayor prevalencia de hipertensión (Cappuccio FP et al, 2007; Choi KM et al, 2008; Stang A et al, 2008; Vgontzas AN et al, 2009). El estudio NHANES después de un seguimiento de 8-10 años, obtuvo un aumento en la incidencia de HTA en los individuos que dormían ≤ 5 horas (OR 1,32; IC 95% 1,02-1,71), en comparación con los que manifestaron dormir 7-8 horas en población de 32-58 años. Para mayores de 60 años no se observó esta relación (Gangwisch JE et al, 2006). Varios autores encontraron esta asociación solo en mujeres (Cappuccio FP et al, 2007). En contraposición, otros estudios no han podido observar esta asociación (Lima-Costa MF et al, 2008; Knutson KL, 2012).

Una restricción del sueño a 4 horas durante varios días mostró un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático produciendo una elevación en la concentración de diferentes factores de inflamación como la PCR, interleucina-6 y TNF- α (Shearer WT et al, 2001; Meier-Ewert HK et al, 2004), factores que muestran poca variabilidad circadiana (Meier-Ewert HK et al, 2004). Además, Williams CJ et al encontraron mayores niveles de PCR en mujeres que dormían ≥ 9 horas, proporcionando una posible explicación para la relación poco entendida entre el sueño extenso y la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Asimismo, este grupo evidenció niveles adversos de HDL (Williams CJ et al, 2007; Troxel WM et al, 2010), triglicéridos, adiponectinas y posiblemente leptina en individuos que frecuentemente padecían ronquidos (Williams CJ et al, 2007). El Nurses' Health Study encontró un aumento del riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular durante 10 años con duraciones de sueño cortas y largas en comparación con aquellos que dormían 8 horas (Buxton OM y Marcelli E, 2010; Knutson KL, 2012), sugiriendo que una media de sueño de 7-8 horas reduce directa o indirectamente el riesgo de enfermedades crónicas (Buxton OM y Marcelli E, 2010). Mala calidad del sueño e insomnio se asociaron con un aumento de eventos cardiovasculares, de mortalidad por enfermedad coronaria en hombres que manifestaron tener mala calidad del sueño, y de mortalidad por todas causas en el caso del insomnio (Chien KL et al, 2010; Knutson KL, 2012). Sin embargo, también existe controversia en este caso. Diversos autores no encontraron asociación entre la duración del sueño y la enfermedad cardiovascular. Por este motivo, son necesarios más estudios rigurosos para entender si un inadecuado descanso nocturno puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Knutson KL, 2012).

Mecanismos potenciales

Los mecanismos que subyacen la asociación entre un inadecuado sueño, obesidad y enfermedades cardiometabólicas permanecen sin comprender totalmente, algunos de los cuales están presentes en la figura 1.20. La privación parcial crónica del sueño causa sensación de fatiga que puede dirigir a una reducción de la actividad física (Dinges DF et al, 1997), así como provocar efectos neurohormonales aumentando el incremento del consumo calórico (Spiegel K et al, 2004 (b); Patel SR y Hu FB, 2008). Uno de estos aspectos es la asociación de la regulación del apetito y el comportamiento dietético con el sueño, existiendo gran controversia actualmente. En el Quebec Family Study, los niveles de leptina en aquellos individuos que dormían 5-6 horas por noche eran un 15-17% menor de lo que se predijo en base a la cantidad de grasa corporal (Chaput JP et al, 2007), así como una mayor concentración de cortisol (Morselli L et al, 2010). El Wisconsin Sleep Cohort Study y otros estudios, encontraron una asociación inversa entre la duración del sueño y los niveles de ghrelina, y una asociación positiva entre la media habitual de sueño y los niveles de leptina, independientemente al IMC (Taheri S et al, 2004; Patel SR y Hu FB, 2008), aumentando probablemente el apetito. Por el contrario, estos resultados no se observaron en otros estudios realizados en mujeres postmenopáusicas (Littman AJ et al, 2006). Estas diferencias se pueden deber a las diferencias entre el sueño y la regulación del apetito, especialmente en mujeres mayores, o a diferencias metodológicas en la selección de la muestra o en la auto-declaración de la duración del sueño (Knutson KL, 2012).

Reducciones en la actividad involuntaria puede representar otro mecanismo por el cual una duración corta de sueño impacta sobre el gasto energético. Actividad física espontánea tiene potenciales efectos en la homeostasis corporal. Efectos en la termogénesis puede ser otro posible mecanismo, produciendo una disminución de la temperatura corporal (Patel SR, 2009). Sin embargo, un estudio realizado por Nedeltcheva AV et al no detectó estos resultados (Nedeltcheva AV et al, 2009). Diversos estudios han encontrado que una menor duración del sueño se asocia con una reducción en la participación en actividades deportivas (Patel SR y Malhotra A, 2006), también en niños debido a un mayor consumo televisivo (Von Kries R et al, 2002). Varios estudios han analizado la relación entre el sueño y la ingesta dietética, existiendo debate respecto a los diferentes resultados obtenidos. Deprivación total del sueño en animales de experimentación producía hiperfagia

(Rechtschaffen A y Bergmann BM, 1995). Similares efectos se observaron en experimentos de parcial deprivación del sueño en humanos, los cuales el aumento se producía notablemente por grasas y carbohidratos (Spiegel K et al, 2004 (a)). The Women's Health Initiative study sugirió que individuos que duermen poco tienen una mayor ingesta de alimentos particularmente en forma de grasas, que podría aumentar el riesgo de ganancia de peso (Grandner MA et al, 2010). Población infantil en edades comprendidas entre los 9 y 11 con menores horas de sueño consumían mayores cantidades de alimentos con alta densidad calórica (Westerlund L et al, 2009). Estudios que cuantificaron las calorías consumidas no encontraron ninguna relación entre la duración del sueño y el consumo de alimentos (Reilly JJ et al, 2005; Patel SR et al, 2006).

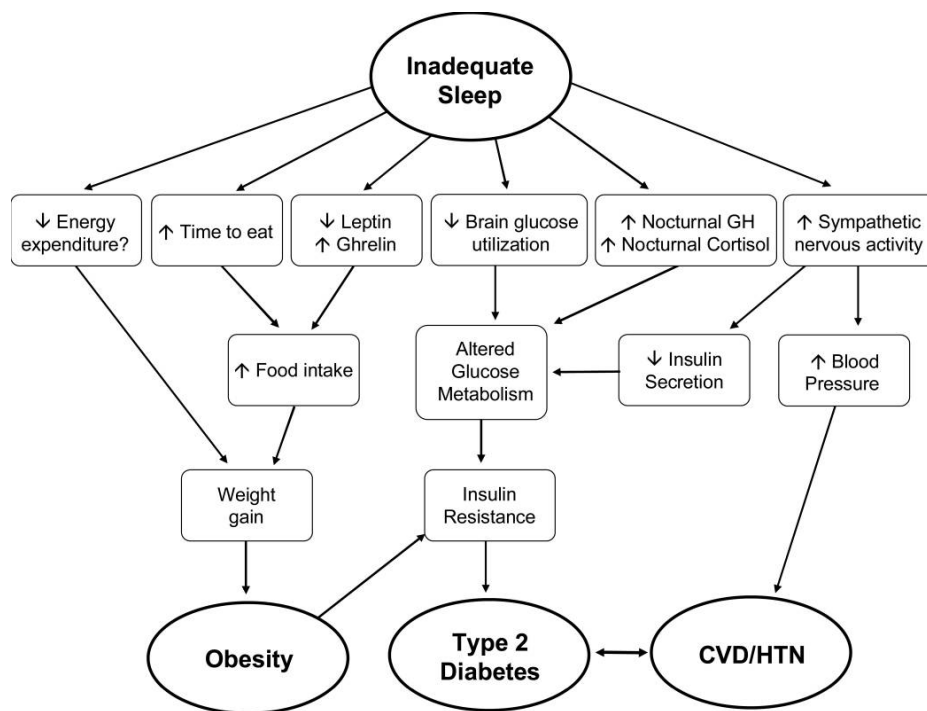


Figura 1.20 Posibles vías que vinculan el sueño inadecuado con la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión (Knutson KL, 2012).

Los efectos adversos de la deprivación del sueño en funciones metabólicas y endocrinas ocurridas durante uno o dos noches se invierten durante la recuperación del sueño (Morselli L et al, 2010). Durante el fin de semana la cantidad de sueño es mayor que entre semana (0,6 h), y esta diferencia aumenta en aquellos individuos en los que la restricción del sueño es más severa (Patel SR y

Hu FB, 2008). Algunos estudios sugieren que los efectos producidos en los días de restricción de sueño pueden ser revertidos por una recuperación de sueño los fines de semana (Morselli L et al, 2010).

Alternativamente, algunos autores han argumentado que en sociedades occidentales al tener un ambiente donde existe una mayor disponibilidad de comida, la menor duración del sueño simplemente representa una mayor oportunidad de comer snacks o productos calóricos en actividades sedentarias como ver la televisión, (Sivak M, 2006), pudiendo ser causa de cambios en la regulación hormonal del apetito (Taheri S et al, 2004), cuyo efecto final de las dos posibilidades sería el aumento de la obesidad (Taheri S et al, 2004; Sivak M, 2006).

Sin embargo, cierta controversia ha surgido en relación con estos estudios. La información de la cantidad de horas de sueño por parte del individuo podría ser inexacta. Muchos individuos son incapaces de determinar la duración en una noche y tienden a sobreestimar la hora de sueño. La media del hábito de sueño sobre múltiples noches es dudosa. Los hábitos de sueño difieren bastante entre el fin de semana y los días laborables (Patel SR, 2009). Por otra parte, sería precipitado decir actualmente que el sueño es la causa o la solución a la epidemia de la obesidad (Marshall NS et al, 2008). Aun así, podría ser tratado para la prevención y tratamiento de la obesidad como un factor de riesgo más modificable (Chaput JP et al, 2007).

1.3.4 Consumo de Alcohol

El consumo de alcohol ha sido parte integral de muchas culturas desde el comienzo de la historia humana registrada (Poppitt SD, 2015).

De acuerdo con datos de la OMS (2014), el consumo de alcohol es responsable de aproximadamente el 5,9% de las muertes en el mundo y de la pérdida de 139 años de vida ajustado por discapacidad. Existen diferencias en el consumo de alcohol según sexo y estado socioeconómico mujeres (O'Keefe JH et al, 2014). En países occidentales, actualmente el alcohol es consumido por la mayor parte de la población adulta, y en general, países con altos ingresos tienen un consumo por cápita de alcohol mayor (Poppitt SD, 2015). Los costes sanitarios anuales asociados con el alcohol exceden los 234\$ en los EEUU. Datos sobre población adulta americana informa que dos tercios de la población han consumido alcohol al menos en una ocasión, y que el 44% lo consumen de forma habitual

(definido como al menos una bebida por semana). La media de consumo para hombres es de 6,2 bebidas alcohólicas a la semana y de 2,2 para mujeres (O'Keefe JH et al, 2014), con un 65% de varones y 45% de féminas (Wang C et al, 2014). Hombres y mujeres con menor educación referencian tener más consecuencias debidas al alcohol que individuos con mayor nivel educativo, existiendo un mayor riesgo de mortalidad para los individuos con menor estatus socioeconómico (Grittner U et al, 2012; Nandi A et al, 2014; Collins SE, 2016).

Las intoxicaciones agudas por alcohol disminuyen el tiempo de reacción, la percepción y las habilidades motoras aumentando el riesgo de accidentes, autolesiones, suicidios, comas etílicos, convulsiones, ahogamiento y violencia. Además, efectos a largo plazo del consumo de alcohol pueden producir diversas enfermedades (cáncer, enfermedad cardiovascular, cirrosis hepática, etc.) y trastornos psiquiátricos (O'Keefe JH et al, 2014; Collins SE, 2016). Por contra, el consumo leve o moderado de alcohol incluye sustanciales reducciones en ECV, DMT2, ictus, insuficiencia cardiaca y mortalidad total (O'Keefe JH et al, 2007).

El alcohol es una bebida que contribuye favorable y desfavorablemente a la morbilidad y mortalidad por diferentes enfermedades (Zheng YL et al, 2015). Actualmente, se halla una gran batalla entre los detractores y los defensores de un consumo moderado de alcohol, los cuales éstos últimos sugieren una relación en forma de J entre el consumo de alcohol, principalmente vino y cerveza, y la mortalidad por todas las causas. Existen varias revisiones recientes con resultados contradictorios entre el consumo de alcohol y la mortalidad en general, así como distintas patologías como cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, etc., (Cao Y et al, 2015; Knott CS et al, 2015; Stockwell T et al, 2015; Chiva-Blanch G et al, 2015; de Gaetano G et al, 2016).

Diferentes autores han atribuido un mayor riesgo para la salud en general en mujeres comparado con hombres, sobre todo en grandes consumidoras de alcohol (Di Castelnuovo A et al, 2006; Wang C et al, 2014). Estas diferencias son debidas a diferencias biológicas. La actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa es menor en mujeres, lo que resulta en una absorción mayor a nivel sanguíneo debido a un menor metabolismo del alcohol. Por lo general, las mujeres tienen menor contenido de agua corporal, con lo cual el nivel en sangre podría ser un 30% más alto en mujeres que en hombres al haber una menor dilución, así como un menor metabolismo gástrico o una mayor generación de hepatotóxicos. Por todos estos motivos, la vulnerabilidad de las mujeres al riesgo de enfermedades relacionadas con el alcohol podría aumentar (Wang C et al, 2014; Zheng YL et al, 2015).

El efecto sobre la salud del alcohol está determinado por la cantidad y el tipo de etanol consumido. No existe una definición universalmente aceptada de consumo moderado de alcohol, debido a que las unidades de medida varían según diferentes países. Así, la unidad de bebida estándar varía de 8 g (10 ml) en Reino Unido a 14 g (17,5 ml) en EEUU, mientras que en otros países como Francia, Holanda, Australia y España consideran que una bebida contiene 10 g (12,5 ml). La postura más aceptada es la del US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), el cual considera un consumo moderado de alcohol no más de 56 g al día (4 bebidas) o 196 g (15 bebidas) a la semana en hombres, y no más de 42 g al día (3 bebidas) o 98 g (7 bebidas) a la semana para mujeres (Chiva-Blanch G et al, 2013). Estudios observacionales indican que un consumo moderado o leve se asocia con un menor riesgo de ECV que en abstemios y que grandes consumidores, los cuales tienen el riesgo más elevado. Diferentes estudios y metaanálisis han determinado que el consumo moderado o leve de alcohol se asocia con reducciones altamente significativas de mortalidad durante el seguimiento, con una máxima protección entre medio y un vaso por día en mujeres (10-14 g de etanol), y de 1 a 2 vasos diarios en hombres (20-28 g) (Di Castelnuovo A et al, 2006; O'Keefe JH et al, 2007).

La media de consumo entre aquellos individuos que beben alcohol es de 10-30 g/día, con un contenido energético de 69,3-210 kcal, cuyo valor representa aproximadamente un 9-10% de la energía total consumida (Suter PM et al, 1992). El alcohol es el segundo macronutriente más denso en energía y varía considerable dependiendo del formato (sidra o cerveza fermentada, vino fermentado y destilados). Este tipo de bebida produce un aumento del apetito (Lukasiewicz E et al, 2005; Poppitt SD, 2015), pudiéndose incrementar si se consume antes o con los alimentos (Yeomans MR, 2010), por esto, las kcal procedentes del consumo de alcohol moderado no disminuyen la ingesta media de otros tipos de alimentos, obteniendo un balance energético positivo y un aumento de peso (Tremblay A et al, 1995; Suter PM et al, 1997; Kesse E et al, 2001). El rol del consumo de alcohol en el sobrepeso y obesidad sigue siendo poco entendido, pero diversos estudios recientes sugieren una asociación positiva entre el consumo de alcohol y el riesgo de obesidad (Poppitt SD, 2015), pudiendo existir una relación en forma de J (Lukasiewicz E et al, 2005).

La ingestión de alcohol suprime la oxidación lipídica, favoreciendo el almacenamiento de grasa, y pudiendo servir como precursor para la síntesis de ésta. Existen diferentes afirmaciones acerca de la asociación positiva entre todos los tipos de alcohol, el peso corporal y la obesidad abdominal, existiendo más contundencia con la obesidad central. El aumento de la adiposidad se podría

producir por un consumo de 3 o más bebidas al día (Wannamethee SG et al, 2005; Poppitt SD, 2015). Estas discrepancias en los estudios pueden ser debidas a que los efectos del alcohol en la adiposidad dependen del tipo de alcohol, siendo el vino, el alcohol más discordante debido a su asociación positiva e inversa con el perímetro de la cintura según diferentes estudios (Slattery ML et al, 1992; Dallongeville J et al, 1998; Vadstrup ES et al, 2003; Wannamethee SG y Shaper AG, 2003; Lukasiewicz E et al, 2005). El posible efecto beneficioso del vino con la obesidad comparado con otras bebidas alcohólicas puede ser resultado de la confusión entre hábitos alimenticios y otros factores de estilo de vida. Bebedores de vino tienen una dieta con una ingesta menor de colesterol, grasas saturadas y más fibra (Barefoot JC et al, 2002). Los mecanismos que envuelven el alcohol con la grasa abdominal no están claramente establecidos, pero la existencia de cambios a nivel endocrino mediante cambios hormonales incluyendo el aumento de la secreción de cortisol parece estar involucrado. No existen resultados concluyentes entre una mayor adiposidad en el consumo de alcohol fuera de las comidas (Wannamethee SG et al, 2005).

1.3.5 La Dieta

La dieta ha sido ampliamente estudiada como un componente modificable del estilo de vida que podría influir en el desarrollo de enfermedades crónicas (Toledo E et al, 2015). Para la realización del tratamiento de la obesidad el plan de alimentación y la actividad física son pilares fundamentales para conseguir un balance energético negativo (Avenell A et al, 2004).

En la sociedad actual ha habido muchas iniciativas tanto de asociaciones nacionales como internacionales para fomentar el consumo de dietas saludables y prevenir la obesidad en edad adulta o durante la infancia, debido a la situación de abundancia de nuestro entorno que favorece la obesidad, ambiente obesogénico (Torheim LE et al, 2010).

En el año 2005 se puso en marcha la Estrategia NAOS (Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la obesidad) cuyo objetivo era sensibilizar a la población del problema de la obesidad para la salud en general y promocionar la realización de hábitos saludables (alimentación saludable y actividad física). Diversas estrategias se realizaron posteriormente por otras instituciones como la realizada en el 2007 por la SEEDO (Sociedad Española para el estudio de la Obesidad), SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) y la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)

para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad en población general (Corio P et al, 2007). La Sociedad Española de Nutrición comunitaria (SENC), elaboró una Guía de Alimentación Saludable que incluye una Pirámide de la Alimentación que ha sido modificada con nuevos objetivos nutricionales o recomendaciones que incluyen conceptos novedosos como la inclusión de alimentos de temporada, la sostenibilidad, la cocina doméstica, la importancia del etiquetado nutricional o disfrutar de la alimentación en compañía (Figura 1.21) (SENC, 2015). Esta pirámide fue modificada en el 2016 (SENC, 2016).



Figura 1.21 Pirámide de la Alimentación Saludable SENC del 2015.

A nivel internacional, la OMS ha publicado reiteradamente diversas estrategias y recomendaciones para prevenir la ganancia de peso. La Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Dietética publicaron documentos que revisa los patrones saludables e incluye consejos acerca de la composición de la dieta para prevenir la ganancia de peso (FESNAD-SEEDO, 2011). Recientemente, la Escuela de Salud Pública de Harvard ha realizado una modificación de El Plato para Comer Saludable. Harvard recomienda que la mitad de su plato conste de frutas y verduras, un cuarto de cereales integrales y el otro

cuarto de proteínas (limitando las carnes rojas y procesadas). El mensaje principal hace hincapié en la calidad de la dieta, tipos de aceites consumidos, carbohidratos y evitar el consumo de bebidas azucaradas, así como mantenerse activo (Figura 1.22) (www.hsph.harvard.edu).

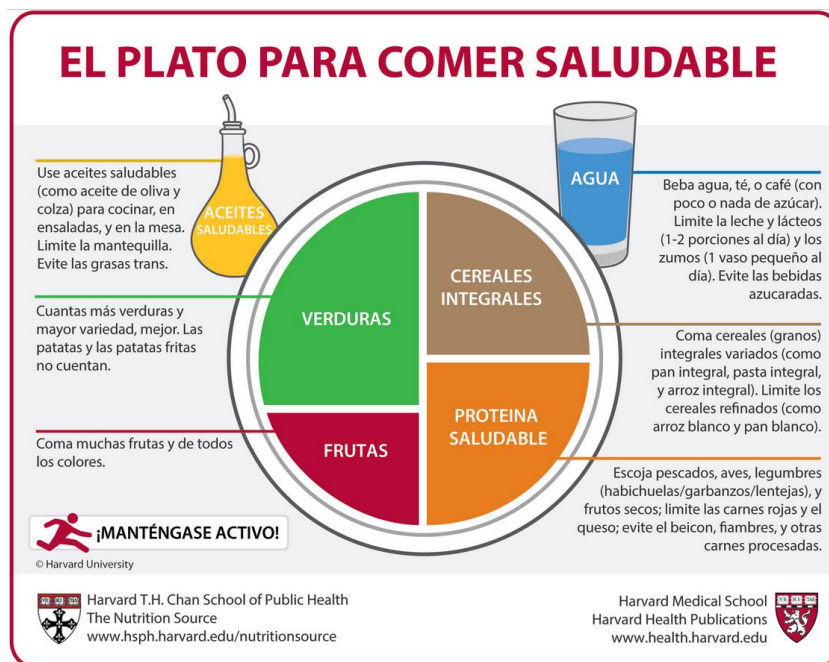


Figura 1.22 El plato para comer saludable. Harvard, 2016. “Derechos de autor © 2011 Universidad de Harvard. Para más información sobre El Plato para Comer Saludable, por favor visite la Fuente de Nutrición, Departamento de Nutrición, Escuela de Salud Pública de Harvard, <http://www.thenutritionsource.org> y Publicaciones de Salud de Harvard, health.harvard.edu.”

Los objetivos terapéuticos de la pérdida de peso están encaminados a disminuir el impacto de las complicaciones clínicas asociadas al exceso de peso y a mejorar o eliminar las comorbilidades relacionadas con la obesidad. Por esto, los objetivos de la pérdida de peso no deben centrarse en conseguir el peso ideal, sino en alcanzar pequeñas pérdidas de peso (5-10% del peso inicial), pero mantenidas a largo plazo (Salas-Salvado J et al, 2007). Una restricción energética de 500 a 1.000 kcal/día respecto a la dieta habitual se traduce en una pérdida ponderal de 0,5-1,0 kg por semana, lo que representa un 8-10% del peso inicial durante 6 meses (Avenell A et al, 2004). Restricciones superiores son desaconsejadas debido a que el tratamiento dietético deberá mantenerse de por vida (Salas-Salvado J et al, 2007).

En cuanto a la distribución de macronutrientes, existen notables divergencias entre los porcentajes más apropiados que administrar para conseguir una pérdida de peso eficaz a largo plazo. Las dietas altas en proteínas (DAP) han ganado popularidad y han sido utilizadas ampliamente para perder peso, preservar la masa corporal magra y mantener la pérdida de peso, debido a su uso como estrategia para aumentar la saciedad y disminuir la ingesta energética. Los defensores de estas dietas suelen recomendar una ingesta de proteínas $\geq 1,2$ g proteína/kg de peso corporal/día o $> 25\%$ de la energía consumida. Estas cantidades son sustancialmente más altas que las recomendaciones para adultos sanos que se establecen en 0,8 g prot/kg/día o en las recomendaciones recientes para sujetos sanos mayores de 1,0-1,2 g de prot/kg/día (Hernández-Alonso P et al, 2016).

Varios ensayos controlados aleatorios han investigado los efectos a corto plazo de las dietas altas en proteína frente a dietas bajas en proteínas (DBP) y comunicaron que DAP tienen ventajas respecto a la adiposidad y a marcadores de riesgo cardiovascular, como la tensión arterial, perfil lipídico y niveles de insulina (Santesso N et al, 2012; Clifton PM et al, 2014; Hernández-Alonso P et al, 2016), sin embargo el efecto observado era pequeño (Santesso N et al, 2012; Clifton PM et al, 2014). A pesar del uso generalizado de las dietas altas en proteínas y los beneficios observados a corto plazo, no hay consenso sobre su eficacia y seguridad a largo plazo. Los efectos observados a largo plazo de las DAP sobre el peso corporal y marcadores de riesgo metabólico son controvertidos, con resultados no efectivos e incluso dañinos (Pedersen AN et al, 2013). Un metaanálisis de estudios realizados con seguimiento mínimo de 12 meses demostró que las dietas altas de proteínas (hasta 25E%) no tuvieron ningún efecto sobre el peso, la composición corporal ni sobre el riesgo cardiovascular (Schwingshackl L, Hoffmann G, 2013). Estudios realizados a largo plazo muestran una asociación positiva entre la alta ingesta de proteínas y el aumento de peso (Halkjær J et al, 2011). No obstante, la asociación encontrada entre el consumo de proteínas y un mayor riesgo cardiovascular, de cáncer o mortalidad no se observó cuando la fuente principal de proteínas era vegetal (Hernández-Alonso P et al, 2016). Las ingestas más seguras de consumo proteico fueron entre 15 y 20E% de la ingesta total, y posiblemente perjudiciales cuando se superaban los $\geq 20-23\%$ de proteínas. El riesgo de muerte por todas las causas y diabetes tipo 2 parecía aumentar con la ingesta total de proteínas a largo plazo de 20-23% (Hernández-Alonso P et al, 2016).

El consejo Asesor de las Guías Dietéticas de EEUU junto con la Colaboración Cochrane, han señalado que las dietas saludables son ricas en hidratos de carbono (HC) y recomienda un mayor consumo de alimentos de origen vegetal (hortalizas, frutas, legumbres, cereales integrales, semillas y frutos secos). La ingesta media de los españoles se sitúa en el 41% (datos 2011) de la energía de la dieta, por debajo de las recomendaciones de la Autoridad Europea de Seguridad

Alimentaria (EFSA) de un 45-60% (FESNAD-SEEDO, 2011) y de la OMS (55-75%) (OMS, 2003). Pese a la controversia existente entre el consumo de HC y la ganancia de peso, numerosos estudios han demostrado la relación inversa entre la ingesta dietética de HC y el peso. La EFSA ha señalado que modificaciones dietéticas que promueven una mayor ingesta de hidratos de carbono (> 50%) se asocia con un menor riesgo de ganancia de peso a largo plazo (FESNAD-SEEDO, 2011).

No obstante, las dietas bajas en grasa con alto contenido en carbohidratos, aunque producen un descenso de peso, pueden producir una disminución de c-HDL y aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, llegando a ocasionar consecuencias sino se añaden ácidos grasos esenciales en la dieta. Tampoco con este tipo de dietas bajas en grasa (< 30% de la energía) se consigue una pérdida de peso a largo plazo superior a la de otros tipos de dietas (Pirozzo S et al, 2003). Además, debido a su baja palatabilidad son muy propensas al abandono. Para tratar estos aspectos de la dieta baja en grasa, se propone la reducción de la ingesta de carbohidratos y el incremento de alimentos ricos en AGM o carbohidratos de bajo índice glucémico (St-Onge MP et al, 2004). La modificación de estos aspectos conduce a una dieta similar a la Dieta Mediterránea. Así, tras unas décadas en que las recomendaciones dietéticas estaban basadas en el seguimiento de una dieta baja en grasa, en los últimos años el concepto de Dieta Mediterránea, como alternativa más saludable a la dieta baja en grasas, se está imponiendo con fuerza en la investigación biomédica internacional. (McManus K et al, 2001).

1.3.5.1 Dieta Mediterránea

El término Dieta Mediterránea fue acuñado por primera vez en 1960 por Ancel Keys mediante el estudio de los Siete Países (Keys A, 1980 Franz MJ et al, 2008). Era el patrón dietético tradicional seguido por la población del Mediterráneo en la década de los 60 (Ros E et al, 2014). El objetivo de dicha investigación fue comparar la frecuencia de enfermedad cardiovascular en países con diferente dieta. Se incluyó una cohorte de 13.763 hombres de entre 40-59 años pertenecientes a siete países: EEUU, Finlandia, Países Bajos, Italia, la antigua Yugoslavia, Grecia y Japón, donde se analizó el consumo de alimentos sin considerar las variaciones genéticas o el estilo de vida. Tras 15 años de seguimiento, Keys constató en los países Mediterráneos una reducida incidencia de enfermedades crónicas y una mayor esperanza de vida en comparación con otras regiones del mundo (Keys A, 1995; Sleiman D et al, 2015; Nissensohn M et al, 2016). Además, observó que la principal característica diferencial de la DM era la relación entre ácidos grasos

monoinsaturados y ácidos grasos saturados (AGM/AGS) ya que a mayor consumo de AGM y menor consumo de AGS, menor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Por otro lado, A. Keys reconoce la importancia del “estilo de vida mediterráneo” que se caracteriza por una personalidad más tranquila libre de estrés, uso frecuente del hábito de la siesta, gran comunicación entre los habitantes de los pueblos y elevado apoyo social, tradiciones culinarias como comidas en casa y consumo habitual de alimentos poco procesados, frescos y de temporada, alto nivel de ejercicio físico, y clima temperado que favorece los paseos todo el año (Keys A et al, 1986).

Definir el término Dieta Mediterránea es un gran desafío dado la amplia distribución geográfica de los países Mediterráneos y las variaciones culturales, étnicas, religiosas y económicas entre ellos. Sin embargo, a pesar de esto, existe un patrón dietético característico de la Dieta Mediterránea (Sleiman D et al, 2015). Éste, se caracteriza por un alto consumo de alimentos vegetales (frutas, vegetales, legumbres, frutos secos, semillas y cereales preferiblemente integrales), la selección de alimentos frescos estacionales y cultivados localmente en la medida de lo posible, la presencia de fruta como postre en las comidas, abundante uso de aceite de oliva como la principal fuente de grasa, frecuente pero moderada ingesta de vino (especialmente vino tinto) en las comidas, moderado consumo de productos lácteos fermentados (principalmente queso y yogurt), pescado, aves de corral y huevos, bajo consumo de carne roja, carne procesada y dulces (Trichopoulou A et al, 2003; Estruch R et al, 2013; García-Fernández E et al, 2014; Ros E et al, 2014; Sleiman D et al, 2015).

La Dieta Mediterránea (DM) no solo ha sido declarada un modelo de salud, sino también un modelo cultural después de que la UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) en el 2010 la reconociera (inscrita en el 2013) como Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad (García-Fernández E et al, 2014; Montserrat-de la Paz S et al, 2016). La UNESCO describió la DM de la siguiente forma; “La dieta Mediterránea (derivada de la palabra griega *diáita*, forma de vida) es un conjunto de conocimientos, competencias prácticas, rituales, tradiciones y símbolos relacionados con los cultivos y cosechas agrícolas, la pesca y la cría de animales, y también con la forma de conservar, transformar, cocinar, compartir y consumir los alimentos de la cuenca del Mediterráneo. Este elemento del patrimonio cultural inmaterial pone de relieve los valores de hospitalidad, buena vecindad, diálogo intercultural y creatividad, así como un modo de vida que se guía por el respeto de la diversidad” (UNESCO, 2010).

Ese mismo año, la Fundación Dieta Mediterránea junto con diversas entidades internacionales y expertos de diversas disciplinas, actualizaron la pirámide nutricional, donde se incluyeron indicaciones culturales y sociales siguiendo el estilo de vida mediterráneo (Figura 1.23).

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

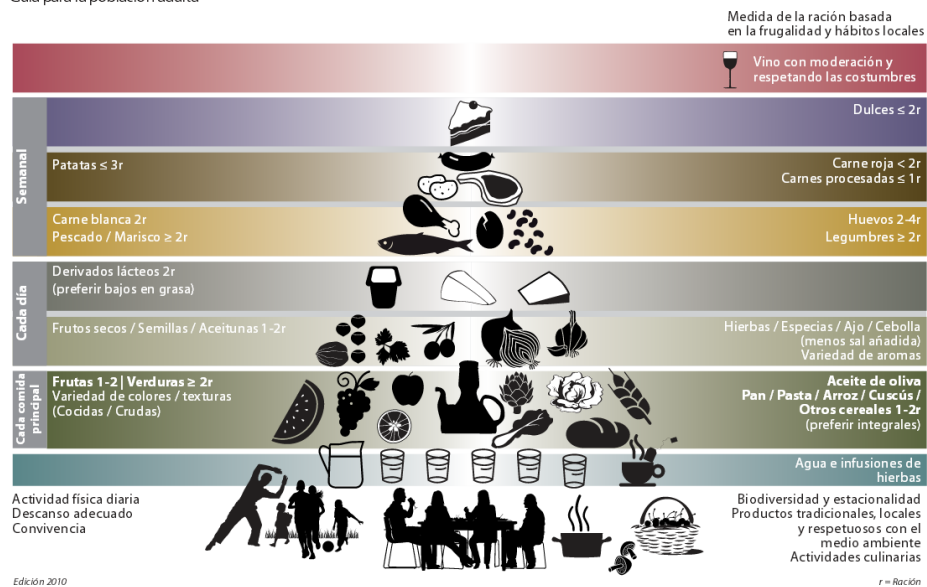


Figura 1.23 Pirámide de la Dieta Mediterránea actualizada. Fundación Dieta Mediterránea (Bach-Faig A et al, 2011).

En la base de la pirámide están los alimentos de consumo diario y conforme se estrecha la pirámide se va reduciendo la frecuencia de consumo de los respectivos alimentos. Según esta nueva actualización, para seguir los patrones de dieta mediterránea se deben cumplir diez puntos: 1) Se debe utilizar el aceite de oliva como principal grasa, ya que es rico en vitamina E, beta-carotenos y ácidos grasos monoinsaturados que le confieren propiedades cardioprotectoras. 2) Se deben consumir alimentos de origen vegetal abundantemente (frutas, verduras, hortalizas, legumbres, champiñones y frutos secos) que son una fuente principal de vitaminas, minerales y fibras. Se deben consumir al menos 3 piezas de fruta y dos raciones de verduras de manera diaria. 3) El pan y los alimentos procedentes de cereales (arroz y pasta) se deben consumir preferentemente integrales y de manera diaria. 4) Se deben consumir alimentos poco procesados y de temporada. 5) Se deben consumir productos lácteos, principalmente queso y yogurt de manera diaria ya que son fuente de proteínas de alto valor biológico, minerales y vitaminas. 6)

Las carnes rojas o procesadas hay que consumirlas con moderación. 7) Consumir pescado azul 1-2 veces por semana debido a que su grasa se considera que tiene efecto cardioprotector y consumir huevos con moderación (2-4 por semana). 8) La fruta fresca debe ser el postre habitual y los dulces o pasteles consumirlos muy ocasionalmente. 9) El agua es fundamental en nuestra dieta y el vino se debe tomar con moderación y en las comidas. 10) Es muy recomendable hacer ejercicio físico todos los días ya que es tan importante como comer bien (Fundación Dieta Mediterránea, 2011).

Se trata de un patrón alimentario culturalmente aceptado y altamente palatable que permite un alto cumplimiento, con una gran disponibilidad de alimentos y asequibilidad en los países mediterráneos (García-Fernández E et al, 2014). Además, el patrón de Dieta Mediterránea da lugar a huellas ambientales más bajas que la extendida dieta occidental debido al mayor énfasis en las plantas sobre el consumo de productos derivados de animales (Sáez-Almendros S et al, 2013; Dernini S et al, 2016). Asimismo, el patrón es flexible y ajustable según necesidades y preferencias específicas. Por lo tanto, la DM es un modelo alimentario extremadamente saludable, económicamente asequible y ambientalmente sostenible, especialmente en los países mediterráneos con una mayor disponibilidad de productos mediterráneos. Sin embargo, en las últimas décadas ha habido una disminución en la adherencia a la DM en los países mediterráneos, que ocurre en paralelo a la occidentalización de la sociedad y a la mayor prevalencia de enfermedades crónicas (García-Fernández E et al, 2014).

En cuanto a su valor nutricional, este patrón dietético es bajo en grasas saturadas y trans, con una calidad nutricional óptima debido a la presencia de grasas saludables procedente del aceite de oliva, frutos secos y pescado, así como carbohidratos complejos, micronutrientes, antioxidantes, abundante fibra y proteínas de origen vegetal como animal. El patrón de DM también reúne una proporción adecuada entre los macronutrientes, una densidad de energía baja y comidas de bajo índice glucémico (García-Fernández E et al, 2014).

Diversas organizaciones como la European Society of Cardiology (ESC), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la American Diabetes Association (ADA) recomiendan pese a su alto contenido en grasa, el consumo de dieta tipo Mediterránea (Franz MJ et al, 2008; García-Fernández E et al, 2014). Existen discrepancias entre los expertos en nutrición debido al alto contenido en grasa de la DM (aproximadamente un 40% de la ingesta total de energía), lo que se encuentra en conflicto con la recomendación habitual de seguir una dieta baja en grasa para evitar el sobrepeso u obesidad y prevenir la

enfermedad coronaria (García-Fernández E et al, 2014). Un reciente metaanálisis sostuvo que la evidencia actual no apoya claramente las directrices que fomentan un alto consumo de AGP y bajo de AGS en enfermedad cardiovascular (Chowdhury R et al, 2014). Sin embargo, cabe señalar que el ensayo PREDIMED demostró con el más alto nivel de evidencia científica que la DM rica en AGM y AGP y baja en AGS y grasas trans, es una herramienta útil para prevenir fenotipos finales de ECV en sujetos de alto riesgo cardiovascular (Estruch R et al, 2013; Ros E et al, 2014; Guasch-Ferré M et al, 2015), como se explica a continuación. Por otro lado, la mayor palatabilidad, aceptación y cumplimiento de la DM en comparación con dietas bajas en grasas también deben tenerse en cuenta (García-Fernández E et al, 2014).

La DM es rica en grasas insaturadas y antioxidantes que provienen de componentes emblemáticos que le confieren un importante efecto protector (Ros E et al, 2014), así como una fuente importante de fibra dietética (Serra-Majem L et al, 2006). Cada componente dietético de la dieta mediterránea tiene un papel importante en el efecto protector de la dieta. Uno de los mecanismos por los que se ha pensado que la DM rica en aceite de oliva, frutos secos, verduras y frutas actúa es mediante el efecto antiinflamatorio y acción anti-oncogénica (Menendez JA et al, 2006; Dedoussis GV et al, 2008; Mena MP et al, 2009; Trichopoulou A et al, 2009; Ros E et al, 2014; Sleiman D et al, 2015). Reduce la inflamación de bajo grado, aumenta la concentración de adiponectinas, disminuye la coagulación sanguínea, aumenta la función endotelial, menor estrés oxidativo, menores concentraciones de LDL oxidada y mejores perfiles de apolipoproteínas (Barona J et al, 2012; Sleiman D et al, 2015). Sin embargo, las vías metabólicas a través de las cuales la dieta mediterránea influye en el riesgo de enfermedades crónicas sigue siendo en gran parte desconocidas (Martínez-González MÁ et al, 2016).

El aceite de olive es uno de los componentes más emblemáticos de la Dieta Mediterránea y sus beneficiosos efectos se han relacionado con su alto contenido en AGM (principalmente ácido oleico) y otros compuestos fenólicos presentes en el AOVE. Diversos estudios sugieren que el ácido oleico, AGM mayoritario presente en el aceite de oliva, disminuye la resistencia a la insulina mediante el aumento de las adiponectinas (Esposito K et al, 2004; Sleiman D et al, 2015), al igual que el consumo moderado de alcohol (Sleiman D et al, 2015). Sin embargo, existen resultados contradictorios sobre este efecto (Lovejoy JC et al, 2002). Estudios recientes han asociado el consumo de AOVE con una menor prevalencia de cáncer y enfermedad cardiovascular (Estruch R et al, 2013; Toledo E et al, 2015). La fuerte asociación inversa entre el consumo de AOVE y el cáncer también puede atribuirse a su alto contenido en polifenoles y ácidos grasos

monoinsaturados. Numerosos mecanismos biológicos pueden explicar las propiedades anticancerígenas del AOVE. Estudios *in vitro* sugieren que el ácido oleico tiene un efecto antiproliferativo al influir en la expresión de oncogenes humanos. Además, otros compuestos del AOVE tienen efectos beneficiosos sobre el estrés oxidativo intracelular y el daño oxidativo del ADN en células epiteliales mamarias (Toledo E et al, 2015). El estudio PREDIMED mostró que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva disminuía la incidencia de eventos cardiovasculares en un 30% (Estruch R et al, 2013). Estos mismos resultados se observaron en una suplementación con frutos secos (FS). Los FS son ricos en grasa insaturada (AGM y AGP), proteína vegetal, fibra, minerales, tocoferoles y compuestos fenólicos (Salas-Salvadó J et al, 2008; Ros E, 2009). Un consumo diario de frutos secos se asocia con concentraciones más bajas de moléculas inflamatorias, citoquinas y mayor adiponectinas plasmáticas, así como efectos sobre la reactividad vascular pudiendo ser beneficiosos a nivel cardiovascular (Ros E, 2009). Otro de los pilares de la DM es el vino, el cual se explica en el apartado 1.3.4.

Además, la DM es rica en frutas y verduras que le otorgan un importante factor protector debido al poder antioxidante de estos alimentos (Menendez JA et al, 2006; Dedoussis GV et al, 2008; Trichopoulou A et al, 2009; Sleiman D et al, 2015). Las frutas y verduras son alimentos ricos en nutrientes, fibra y bajos en grasas, cuyo consumo debe ser diario (Serra-Majem L et al, 2004). La riqueza de sus antioxidantes y fotoquímicos les confieren una actividad antiinflamatoria (Jiang Y et al, 2014), que produce una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como HTA, obesidad, DMT2, ECV y una menor concentración de c-LDL en personas que consumen más frutas y verduras (Bazzano LA et al, 2003; Liu RH et al, 2003; Lock K et al, 2005). Diversas investigaciones han otorgado un mayor poder antioxidante a los vegetales crucíferos. Una alta ingesta de crucíferos disminuye la mortalidad total un 22% y la mortalidad por ECV un 31% (Jiang Y et al, 2014).

Los cereales forman la base de la Dieta Mediterránea y representa aproximadamente un 50% de la energía total. Son una excelente fuente de carbohidratos, fibra dietética y proteínas, así como de vitaminas del grupo B, vitamina E y minerales, especialmente hierro, zinc, magnesio y fósforo. Además, los alimentos integrales contienen un gran número de fitoquímicos como fitoestrógenos, antioxidantes y compuestos fenólicos, que, junto con vitaminas y minerales, pueden ser protectores frente a ECV y cáncer. En los cereales refinados el contenido de estos micronutrientes disminuye al desprenderse el germen y salvado durante el procesado (Flight I et al, 2006). El consumo de cereales

integrales se asocia con un menor IMC (Harland JI et al, 2008; Karl JP y Saltzman E, 2012).

Las legumbres son alimentos ricos en proteínas y carbohidratos, así como en fibra y vitaminas. Presentan un contenido elevado de fitosteroles e isoflavonas que disminuyen el colesterol (Flight I et al, 2006). Por otro lado, Hu FB et al encontraron una fuerte correlación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria (Hu FB et al, 2002). El pescado aporta una gran cantidad de AGP n-3 que se relaciona con una reducción de TG y c-LDL plasmáticos, obesidad, presión arterial, resistencia a la insulina, DMT2 y además, con un efecto antiagregante plaquetario (Roche HM et al, 2000; Alonso A et al, 2003; Kopecky J et al, 2009; Rudkowska I et al, 2010)

Como se puede observar en la pirámide nutricional, el patrón de la DM incluye alimentos que deben consumirse de manera prudente o excepcional. Las carnes son alimentos ricos en proteínas de alto valor biológico, de forma que, deben formar parte de una dieta sana y equilibrada, pero su consumo debe ser prudente debido a su elevado contenido en AGS. (Willet W et al, 1995). Se ha mostrado que los AGS aumentan los niveles de CT y c-LDL, la oxidación de las LDL, la tensión arterial y el riesgo de enfermedad aterotrombótica (Lahoz C et al, 2000; Mensink RP et al, 2003). Sin embargo, no todas las carnes presentan la misma composición de grasa. Las carnes blancas aportan entre un 13%-15% de grasa (Plaz Pérez I et al; 2000, Mata P et al, 1994), las carnes rojas, como la de cerdo o ternera, contienen entre un 22-26% de grasa y los embutidos derivados del cerdo (chorizos, longanizas, morcilla, salchichón) por su elevado aporte graso y calórico deben consumirse de manera excepcional (Mata P et al, 1994). Estudios recientes han mostrado congruentemente que la ingesta de carne procesada se asocia con un mayor riesgo de diabetes (InterAct Consortium et al, 2013; Fretts AM et al, 2015). El consumo de carnes rojas se relaciona con una mayor concentración de glucosa en ayunas e insulina (Pan A et al, 2011), aunque esta relación es menos clara (Lajous M et al, 2012). Aunque el mecanismo por el cual el consumo de carne procesada influye en los rasgos relacionados con la diabetes es complejo, las nitrosaminas y los productos finales de glicación están presentes en las carnes procesadas durante la fabricación o formadas por la interacción de aminoácidos y nitratos dentro del cuerpo y han demostrado poseer un efecto tóxico sobre las células β y promover el desarrollo de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Además, la ingesta de carne ha sido asociado con marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva. Asimismo, el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas como la carne procesada y la carne roja puede promover obesidad (Fretts AM et al, 2015). Recientemente la OMS ha clasificado

las carnes rojas y las carnes procesadas como cancerígenos del Grupo 2A y Grupo 1, respectivamente (OMS, 2015).

La repostería y bollería industrial deben consumirse de manera ocasional por su alto contenido en AGS y azúcares simples (Willett WC et al, 1995). En los productos de pastelería, bollería industrial y precocinados, se han detectados cantidades considerables de grasas trans, producidas a partir de la hidrogenación parcial de ácidos grasos (Carbajal A et al, 2000), que aumentan los niveles plasmáticos de c-LDL y TG y reducen el c-HDL (Mensink RP et al, 2003), deterioran la función endotelial (De Roos NM et al, 2002), incrementan las citosinas inflamatorias (Han SN et al, 2002) y favorecen la resistencia a la insulina (Bray GA et al, 2002). La ingesta de refrescos azucarados se asocia con un incremento del peso y puede contribuir a un mayor riesgo de DMT2 y ECV. La ingesta de refrescos es la primera fuente de azúcares según la AHA (Malik VS et al, 2010). Además, la ingesta de bebidas azúcares conduce a una mayor inflamación, resistencia a la insulina, deterioro de la función de las células beta y aumento de la presión arterial, grasa y dislipemia. Por otra parte, existen estudios que relacionan los refrescos endulzados artificialmente con la obesidad (Fowler SP et al, 2008) y diabetes, aunque estos hallazgos podrían implicar sesgos (Imamura F et al, 2015). Sería necesario realizar más investigaciones sobre este hecho.

Los nutrientes no se consumen de forma aislada y es la sinergia de los nutrientes en el contexto de un patrón dietético saludable lo que se asocia frecuentemente con un riesgo reducido de enfermedad o mortalidad (Schwingshackl L y Hoffmann G, 2015). Se ha verificado que los componentes bioactivos de la Dieta Mediterránea se sinergizan afectando diferentes vías metabólicas, lo que conduce a un reducido riesgo de enfermedad cardiometabólica (Toledo E et al, 2015; Salas-Salvadó J et al, 2016). Es por esto, por lo cual el abordaje del análisis del patrón dietético mediterráneo se ha impuesto sobre el enfoque de estudio en nutrientes o alimentos (García-Fernández E et al, 2014)

Evaluar la adherencia a la dieta mediterránea no es una tarea sencilla. Por esta razón, muchos índices fueron desarrollados para describir el grado de adherencia a la DM. En 1995, Trichopoulo et al. se introdujo una sencilla calificación para valorar la adherencia a la DM, que ha sido usada para evaluar la relación entre la DM y la mortalidad por todas las causas, así como resultados de salud específicos, incluyendo Alzheimer, DMT2 y cáncer (Trichopoulou A et al, 2003; Scarmeas N et al, 2006; Trichopoulou A et al, 2009). En su sistema de puntuación, Trichopoulo concedió a los individuos diferentes puntos dependiendo de la ingesta diaria de los componentes de la DM analizados separadamente. Una

puntuación de 9 refleja el mayor grado de adherencia. Panagiotakos et al. desarrolló otra puntuación que evaluaba la ingesta mensual de alimentos mediterráneos en lugar de la diaria, con un rango de puntuación de 0 a 55 (Panagiotakos DB et al, 2005).

Numerosos estudios han vinculado la DM con una mayor longevidad en poblaciones Mediterráneas y con una mejora significativa del estado de salud, medida por la reducción de la mortalidad debido a varias enfermedades crónicas (Keys A, 1995; de Lorgeril M et al, 1999; Serra-Majem L et al, 2006; Estruch R et al, 2013; García-Fernández E et al, 2014; Ros E et al, 2014; Sleiman D et al, 2015; Montserrat-de la Paz S et al, 2016). Trichopoulou et al y otros grupos han usado esta escala y otras variantes, y han informado de asociaciones inversas entre la puntuación de adherencia y la mortalidad por todas las causas (Sofi F et al, 2014; Trichopoulou A et al, 2009). Un incremento de dos puntos en la puntuación corresponde a una reducción del 14% en la mortalidad total. La asociación era más fuerte en estudios realizados en países mediterráneos y más débiles en países del este de Europa y Suecia (Lagiou P et al, 2006; Trichopoulou A et al, 2009), así como en individuos de mayor edad (Trichopoulou A et al, 2003). La DM puede influir positivamente en el proceso de envejecimiento, retrasando la evolución del deterioro cognitivo vinculado con la enfermedad de Alzheimer y demencia, así como disminuir la incidencia de trastornos mentales como la depresión o mejorar la calidad de vida (Dernini S et al, 2016; Dussaillant C et al, 2016).

Diversas investigaciones han demostrado los beneficios de la DM sobre los fenotipos intermedios, produciendo mejoras en la presión arterial, HDL-c (Estruch R et al, 2006; Esposito K et al, 2009 (a); Elhayany A et al, 2010; Ros E et al, 2014), niveles de TG, disminución de peso (Esposito K et al, 2009 (a); Elhayany A et al, 2010), esteatosis hepática (Fraser A et al, 2008), así como en el control glucémico, niveles de glucosa, HbA1c y resistencia a la insulina (Toobert DJ et al, 2003; Estruch R et al, 2006; Esposito K et al, 2009 (b); Itsiopoulos C et al, 2011; Salas-Salvadó J et al, 2014).

La evidencia epidemiológica que ofrece la adherencia a la DM sobre la protección cardiovascular es fuerte. Una revisión sistemática de 32 factores dietéticos asociados con la enfermedad coronaria clasificó a la DM como el modelo dietético que proporciona una mayor protección causal. El aumento de 2 puntos en la adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una reducción significativa de la incidencia o mortalidad por ECV, incidencia o mortalidad por cáncer y enfermedades neurodegenerativas (Sofi F et al, 2008; Sofi F et al, 2010). Un metaanálisis de estudios observacionales encontró una reducción del 10% de las

ECV debido al incremento de 2 puntos en la adherencia a la DM (Ros E et al, 2014).

El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, que demostró que una intervención dietética sin restricción calórica suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos con una alta ingesta de AGM y ácidos grasos poliinsaturados (AGP), redujo la incidencia de tres eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 30%, lo que sugiere un mayor efecto protector del seguimiento de una DM en comparación con una dieta baja en grasa (Estruch R et al, 2013). Los efectos originados al iniciar cambios dietéticos con DM son similares a los producidos por el tratamiento con estatinas o antihipertensivos pero sin efectos secundarios (García-Fernández E et al, 2014), además de producir una reducción del 30% del riesgo de DM2 en los participantes asignados al grupo de DM, así como una reversión del Síndrome Metabólico y sus componentes, hiperglucemia y obesidad central (Salas-Salvadó J et al, 2011; Sleiman D et al, 2015; Salas-Salvadó J et al, 2016).

Resultados de diferentes encuestas realizadas en la Unión Europea muestran que poblaciones con una mayor adherencia a la DM, pertenecientes a los países mediterráneos, tienen una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, pudiendo promover la DM un incremento de peso (Trichopoulou A et al, 2005), debido supuestamente a un patrón dietético rico en grasa vegetal (Beunza JJ et al, 2010). Sin embargo, la DM posee una densidad energética (Schroder H, 2007) y una carga glucémica baja (Willett WC et al, 2002), en comparación con otros modelos dietéticos. Estas características, junto con el alto contenido en fibra (Serra-Majem L et al, 2006) y agua producen un aumento de la saciedad y un menor consumo de calorías, lo que contribuye a prevenir un incremento del peso. Además, existen evidencias de que las dietas ricas en grasas no son la principal causa de obesidad y que el consumo de AGM, en lugar de AGS pueden conllevar una pérdida de peso (McManus K et al, 2001; Willett WC et al, 2002; Esposito K et al, 2003), posiblemente originado por un aumento de la oxidación lipídica y del gasto energético diario comparado con otras grasas (Buckland G et al, 2008). Trichopoulou et al y Romaguera et al no encontraron ninguna asociación significativa entre la adherencia a la DM y el IMC, pero sí una relación con un menor perímetro de cintura para un IMC dado en ambos sexos (Trichopoulou A et al, 2005; Romaguera D et al, 2009; García-Fernández E et al, 2014). La elevada prevalencia de obesidad podría ser causado por una actividad física limitada en conjunción con un balance energético positivo excesivo, provocado por la occidentalización de la dieta mediterránea (Trichopoulou A et al, 2005), al sustituir

los carbohidratos completos, frutas y verduras (Serra-Majem et al, 2004; Aballay LR et al, 2013) por carnes rojas, grasas de origen animal, carbohidratos complejos, azúcares o refrescos (Malik VS et al, 2012). Por el contrario, diversas investigaciones observaron una asociación inversa entre la adherencia a la Dieta Mediterránea con la prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal (Schröder H et al, 2004; Shai I et al. 2008; Esposito K et al, 2009 (a); Beunza JJ et al, 2010; Elhayany A et al, 2010; Bulló M et al, 2011).

Respecto al cáncer de mama u otros tipos de cánceres, al igual que con las ECV, la prevalencia ha sido menor en los países Mediterráneos que en EEUU o en el norte y centro de Europa. El estudio PREDIMED al igual que un metaanálisis realizado por Psaltopoulou et al, encontraron una asociación inversa entre el consumo de DM suplementado con aceite de oliva virgen extra (AOVE) y la incidencia de cáncer de mama. El elevado consumo de AOVE ($\geq 15\%$ de la ingesta total de energía) parece producir este efecto protector (Psaltopoulou T et al, 2011; Toledo E et al, 2015). En el Lyon Diet Heart Study y en otras investigaciones, los participantes con DM mostraron un 61% menor riesgo de todos los tipos de cáncer respecto al grupo control (de Lorgeril M et al, 1998). El estudio EPIC también obtuvo esta relación inversa entre la adherencia a la DM y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (Buckland G et al, 2013). Sin embargo, un metaanálisis reciente no encontró asociación entre la adherencia a la DM y la incidencia de cáncer de mama, pero sí con otros tipos de cánceres (próstata, colorrectal o aerodigestivo) (Schwingshackl L y Hoffmann G, 2014). Las diferencias se pueden explicar por el hecho que los estudios incluidos en este metaanálisis se realizaron fuera del área geográfica mediterránea, no pudiendo asegurar un seguimiento adecuado de la DM (Toledo E et al, 2015). Diversos estudios prospectivos han sugerido que un mayor consumo de grasas, especialmente grasas de origen animal, puede ser asociado con un alto riesgo de cáncer de mama (Thiébaud AC et al, 2007; Toledo E et al, 2015).

Debido a los beneficios comprobados de la Dieta Mediterránea, sería necesario la implantación de este tipo de dieta en la práctica clínica diaria mediante el establecimiento de programas de promoción de la salud en atención primaria (García-Fernández E et al, 2014).

1.4 Percepción de sabores y dieta

La elección de alimentos es determinada por necesidades nutritivas y psicológicas, además de por influencias socioculturales, como podrían ser las propias experiencias individuales, el coste de los alimentos o la percepción de los beneficios para la salud (Birch LL, 1999; García-Bailo B et al, 2009; Reed DR et al, 2010; Genick UK et al, 2011; Colares-Bento FC et al, 2012) (Figura 1.27). Sin embargo, para muchas personas no importa el valor nutricional de un alimento o como de sano es, sino que una de las propiedades más importantes a la hora de elegir un alimento son las características organolépticas (García-Bailo B et al, 2009; Colares-Bento FC et al, 2012; Laaksonen O et al, 2013). Un sabor fuerte influye en la conducta alimentaria, en el consumo de alimentos y en las preferencias por éstos (Dotson CD et al, 2008; Dotson CD et al, 2010). Ante un mismo estímulo, diferentes individuos pueden encontrar disparidad en la percepción de los sabores, es decir, el umbral de detección entre individuos puede variar (Genick UK et al, 2011). Y esto es debido a variaciones en los receptores del sabor (Dotson CD et al, 2008; Colares-Bento FC et al, 2012) que han sido asociados con el consumo de alcohol, consumo de tabaco y la percepción del gusto (Dotson CD et al, 2008). Variantes genéticas pueden influir en la sensibilidad individual producida por los componentes de los alimentos como el ácido, salado o dulce (Yeomans MR et al, 2007; Dotson CD et al, 2010; Hoppu U et, 2014), pero sobre todo por el sabor amargo (Hoppu U et, 2014). El sentido del gusto está relacionado con la salud a partir de la selección y las preferencias de los alimentos (Figura 1.24) (García-Bailo B et al, 2009; Genick UK et al, 2011; Fischer ME et al, 2014; Robino A; 2015), y es el amargo hasta el momento el sabor más complejo que puede influir en estas acciones (Ooi SX et al, 2010).

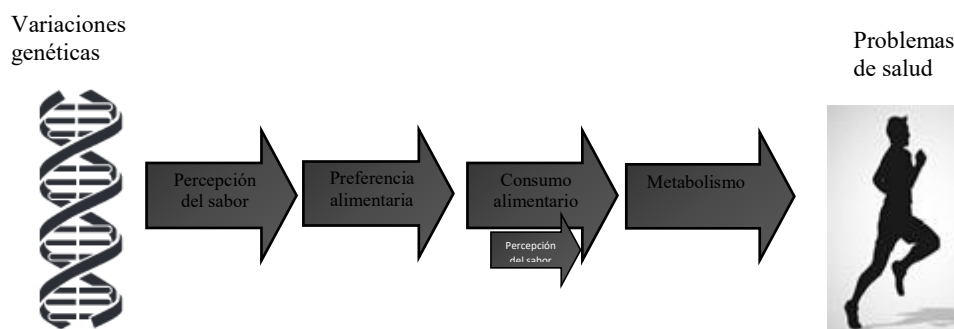


Figura 1.24. Factores que influyen en la salud (García-Bailo B et al, 2009).

1.4.1 Percepción del sabor

El sistema gustativo permite a los humanos reconocer y evaluar estímulos químicos externos que entran en el canal alimentario, junto con receptores de los sistemas somatosensorial y olfatorio. Los receptores transmiten las señales sensoriales al cerebro, que evalúa y distingue el estímulo percibido, produciendo una experiencia conocida como flavor (Loper HB et al, 2015). La complejidad del proceso gustativo es esencial para las preferencias alimentarias y como resultado puede influir en el control del peso (Dotson CD et al, 2012), entre otros factores.

Actualmente, está bien aceptado la existencia de cinco cualidades del sabor; dulce, salado, amargo, ácido, y umami. Estas cualidades probablemente tuvieron una función en la evolución. Se utilizaban alimentos dulces como fuente de calorías, salado para minerales, amargo como compuestos dañinos, ácido para alimentos en mal estado y umami para proteínas o aminoácidos. Además, existe una emergente evidencia de que los lípidos pueden ser detectados por receptores de ácidos grasos en células del sabor dirigiendo al desarrollo de un sexto sabor, la grasa (Loper HB et al, 2015). Recientes estudios han propuesto receptores candidatos para estos cinco sabores básicos: receptores acoplados a proteína G en dulce, umami y amargo, y receptores de tipo canal para salados y ácidos (Figura 1.25) (Niki M et al, 2010).

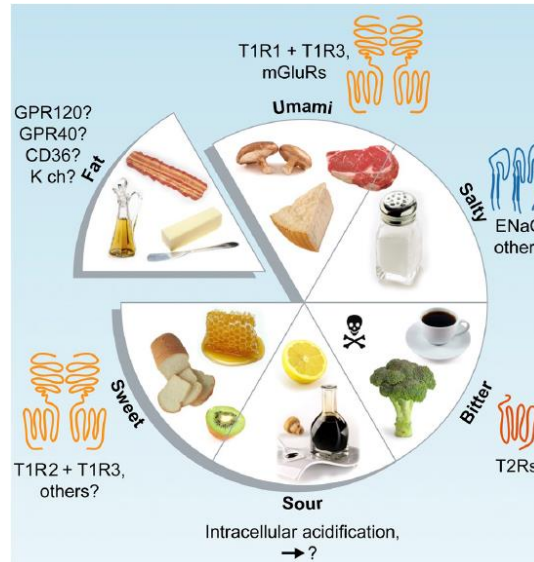


Figura 1.25 Cualidades del sabor, receptores de los sabores y ejemplos de estímulos naturales que son reconocidos por las papilas gustativas (Chaudhari N et al, 2010).

Las papilas gustativas presentes en la cavidad oral inician la señalización gustativa. Aunque puede existir variedad, los humanos tienen entre 5000 y 10000 papilas gustativas, la mayoría de las cuales están distribuidas en la superficie de la lengua, paladar y epiglotis. Cada papila gustativa es un grupo de 50-100 de células neuroepiteliales contenidas dentro del epitelio de la cavidad oral (Chaudhari N et al, 2010). Estas células están clasificadas en tres categorías (tipo I, II y III) según su morfología, expresión proteica y señalización. A continuación, vamos a explicar las características de cada sabor.

1.4.1.1 Sabor amargo

El campo de estudio de la sensibilidad al sabor amargo es el más investigado de todas las cualidades sensitivas y es en el 1930 cuando se empezó a estudiar la ceguera al sabor a partir de la sensibilidad del gusto por *phenylthiocarbamida* (PTC) y *6-n-propylthiouracil* (PROP). Desde entonces éstas sustancias son usadas como marcadores individuales (García-Bailo B et al, 2009; Dotson CD et al, 2010) en numerosos estudios para valorar la percepción del sabor amargo que influye en el consumo y en las preferencias alimentarias (Dotson CD et al, 2010). Diversos estudios realizados por Drewnowski et al mostraron como los catadores para PROP calificaban con una menor preferencia alimentos típicos

amargos como el té verde, tofú de soja, zumo de pomelo y la naringina (Ly A y Drewnowski A, 2001). PTC y PROP no se encuentran de forma natural en los alimentos (García-Bailo B et al, 2009), y contienen tiocianatos que son responsables de su característico sabor (Kim et al, 2004). Muchas personas pueden detectar estos componentes a bajas concentraciones, mientras que otras necesitan mucha concentración o no pueden detectarla, y estas diferencias son debidas a los polimorfismos presentes en el gen TAS2R (Mennella JA et al, 2010).

Aproximadamente el 75% de las personas son catalogados como catadores ya que detectan el sabor amargo, mientras que el resto de la población necesitan una concentración muy alta para detectarlo o simplemente no lo perciben (Guo SW y Reed DR, 2001; Colares-Bento FCJ et al, 2012; Loper HB et al, 2015). Existe variabilidad en el grado de percepción del sabor amargo de los catadores, los cuales se pueden subdividir como medio catadores o supercatadores (García-Bailo B et al, 2009, Yeomans MR et al, 2007). La proporción de no catadores varía entre las distintas poblaciones (Ooi SX et al, 2010; Mennella JA et al, 2010); en el oeste de África, el 3% de la población es ciega al sabor amargo del PTC y PROP, en China del 6% al 23%, en India un 40% de sus habitantes, y en población norteamericana caucásica cerca de un 30% (Ooi SX et al, 2010). La clasificación para población caucásica europea son 30% no catadores, 45% medio catadores y 25% supercatadores (Barbarossa IT et al, 2015). El género y la edad pueden influenciar en la expresión del fenotipo. Comparativamente, existen más hombres no-catadores y más mujeres catadoras (Goldstein G et al, 2007; Whissell-Buechy D et al, 1989), y la sensibilidad al sabor amargo disminuye con la edad (Drewnowski A et al, 2001; EI-Soheymy A et al, 2007). Varios autores explican estas diferencias debido a la mayor cantidad de papilas fungiformes en mujeres (García-Bailo B et al, 2009; Hoppu U et al, 2014). Yeomans observó un mayor predominio de mujeres supercatadoras que de hombres, con un 35% y 20% respectivamente. Pero no se observaron diferencias significativas por sexo en las calificaciones de la intensidad del sabor (Yeomans MR et al, 2007).

Polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) en genes que codifican para los receptores del sabor (TAS) pueden explicar las diferencias en los fenotipos (Colares-Bento FC et al, 2012). En 2003 Kim *et al* identificó el gen receptor del sabor amargo TAS2R38 (Ooi SX et al, 2010; Laaksonen O et al, 2013) perteneciente a la familia TAS2R (Colares-Bento FC et al, 2012; Schembre SM et al, 2014) como el responsable de la percepción de este sabor (Kim UK, 2003). Otros investigadores sugieren que la sensibilidad al amargo resulta de la

combinación de la densidad de las papilas fungiformes (DPG) y la variación en el gen TAS2R38, presentando menor densidad los no catadores y mayor nivel de DPG los supercatadores (Yeomans MR et al, 2007). Sin embargo, estudios recientes no han encontrado una relación significativa entre la DPG y la intensidad por el amargo (Fischer ME et al, 2013; Garneu NL et al, 2014). Miembros de la familia TAS2R son expresados en la lengua y en células de la mucosa intestinal, implicados en el metabolismo energético y glucídico (Bachmanov AA et al, 2007; Janssen S et al, 2014; Keller M et al, 2013), pudiendo mediar estos genes en la homeostasis de la glucosa (Dotson CD et al, 2008), en la respuesta a los componentes del dulce y amargo (Dotson CD et al, 2010), y en la secreción de colecistoquinina. (Jeon TI et al, 2008). Por esto, polimorfismos en estos receptores pueden influir en la ingesta mediante la sensibilidad a los sabores o por la influencia de la respuesta postprandial a los nutrientes (Dotson CD et al, 2010).

Los seres humanos presentan 25 genes funcionales receptores del sabor amargo localizados en grupos en los cromosomas 5p, 7q y 12p (Chandrashekar J et al, 2000), con un total de 151 combinaciones de SNP o haplotipos identificados dentro de la familia del gen TAS2R. Se desconoce la influencia de todas estas variaciones en la sensibilidad al sabor amargo o en los diferentes receptores del sabor, pero hasta el momento son 4 variaciones en los receptores del sabor amargo las que han sido identificadas con diferencias en la percepción de este sabor: TAS2R16 (G516T), donde la variante G se asocia con baja sensibilidad y se asocia este polimorfismo a la diferente respuesta de comportamiento al alcohol, TAS2R43 (W35S), W asociado a alta sensibilidad, al igual que el TAS2R44 (W25R) que se ha asociado con la percepción amarga de la sacarina (Feeney E et al, 2011). TAS2R38 es el gen que controla la sensibilidad al sabor PTC y está localizado en el cromosoma 7q (Kim UK et al, 2003). El locus TAS2R38 recoge el 60-85% de la variación fenotípica de esta característica. Se han sido identificado tres SNPs del gen TAS2R38 localizados en los pares de bases 145 (C→G), 785 (C→T) y 886 (C→T), dando como resultado sustituciones de 3 aminoácidos en los codones P49A (prolina → alanina), A262V (alanina → valina) y V296I (valina → isoleucina) (Kim UK et al, 2003; Bufe B et al 2005). Estas 3 variaciones son heredadas dando lugar a la versión catadora PAV (prolina, alanina, valina) o a la no catadora AVI (alanina, valina, isoleucina) (Genick UK et al, 2011).

Personas que perciben más el sabor amargo, distinguen de forma más intensa otros sabores básicos como el dulce, salado y ácido (Yeomans MR et al, 2007), pero existen discrepancias de opiniones respecto a esta afirmación (Fischer ME et al, 2014). Diversos estudios indican que la preferencia por el sabor dulce tiene relación con la habilidad de detectar el sabor amargo. Yeomans et al

confirmaron que los catadores del sabor amargo (PROP) eran más propensos a rechazar los alimentos dulces, debido a la mayor percepción de este sabor. Mujeres supercatadores además de mostrar una menor aceptación por el dulce, también lo hacían por las grasas (Ooi SX et al, 2010). Sin embargo, Hoppu et al observó como los catadores PAV/PAV consumían más cantidad de azúcar que el grupo AVI/AVI (Hoppu U et al, 2014). Otros estudios muestran la no asociación entre los diferentes polimorfismos estudiados en el gen TAS2R38 y la preferencia por el dulce en adultos. Sin embargo, sí que hubo una relación entre los catadores del amargo y el azúcar en población infantil, obteniendo una mayor puntuación en las preferencias que los no catadores (Yeomans MR et al, 2007; Ooi SX et al, 2010). También, se han encontrado en diferentes estudios la asociación entre la habilidad de percibir componentes amargos y el consumo de tabaco y alcohol. Portadores homocigotos o heterocigotos para PAV haplotipo fumaban significativamente menos cigarrillos por día que homocigotos AVI. Además de un menor consumo de alcohol para los supercatadores (Keller M et al, 2013).

La presencia de compuestos amargos en los alimentos habitualmente produce rechazo en los mamíferos y en los humanos (Garcia-Bailo B et al, 2009; Dotson CD et al, 2010; Ooi SX et al, 2010). Es un comportamiento útil para evitar la ingesta de compuestos tóxicos presentes en los alimentos (Garcia-Bailo B et al, 2009; Ooi SX et al, 2010), como algunos compuestos producidos por el enranciamiento de las grasas, proteínas hidrolizadas o plantas alcaloides (Ooi SX et al, 2010). Sin embargo, alimentos amargos los cuales presentan compuestos fitoquímicos que protegen contra numerosas enfermedades (Garcia-Bailo B et al, 2009) son rechazados en individuos con alta sensibilidad (20), como es el caso de algunos vegetales (brócoli, coles, escarola, berros, rúcula o nabo), que además son ricos en fibra, vitaminas y bajos en calorías (Colares-Bento FC et al, 2012). Otros alimentos rechazados por los supercatadores para el sabor amargo son frutas específicas, cerveza, quesos curados, soja, vino, café y té, todos con alta capacidad antioxidante (Bartoshuk LM et al, 2006; Dinehart ME et al, 2006, Tepper BJ et al, 2008 (a); Garcia-Bailo B et al, 2009; Eny KM et al, 2010; Ooi SX et al, 2010, Colares-Bento FC et al, 2012; Fischer ME et al, 2014). Asimismo, supercatadores presentan una mayor sensibilidad por el dulzor, acidez, cremosidad, por el picor de alimentos picantes, y la astringencia y amargura del alcohol (Garcia-Bailo B et al, 2009; Fischer ME et al, 2014; Barbarossa IT et al, 2015). Aunque existen estudios que contradicen esta afirmación (Delwiche JF et al, 2001; Lim J et al, 2008), otros, afirman que supercatadores utilizarían la adición de grasas, azúcar o sal para suprimir el sabor amargo, como por ejemplo la adición de endulzantes en el café (Ly A y Drewnowski A, 2001). En su lugar, se fomentaría el consumo de alimentos

grasos y dulces, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad y cáncer. Individuos no catadores al sabor amargo tienen un rango más extenso de selección de alimentos (El-Sohemy A et al, 2007; Colares-Bento FC et al, 2012), pudiendo afectar a la selección de macronutrientes (Loper HB et al, 2015). Kamphuis et al demostró las diferencias en la selección de grupos de macronutrientes en individuos sanos. Cuando se les ofreció un menú variado, catadores para PROP comieron más grasas menos hidratos de carbono que los no catadores, sin diferencias en el consumo energético. Mientras que los no catadores consumieron una amplia variedad de comida, incluyendo alimentos típicos amargos (Kamphuis MM et al, 2003). Se observó en personas con el genotipo no catador un riesgo ligeramente menor de diabetes. Esto puede ser debido a que este tipo de personas son más propensas a consumir una dieta rica en verduras de sabor amargo. Por el contrario, se realizó un estudio en habitantes de Carlantino (Italia) en el que se vio que existía una asociación entre el estado no catador y una mayor adiposidad en mujeres. Esta asociación no la vieron en hombres. Las razones son desconocidas, aunque se pensó que las mujeres no catadoras tienen un mayor consumo de grasas. (El-Sohemy A et al, 2007).

La percepción del sabor amargo, así como del ácido se ve reducida significativamente en sujetos con un Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 28 kg/m² (Donaldson LF et al, 2009). Pocos estudios han examinado como afecta la percepción del sabor amargo al peso corporal, y su relación es todavía poco clara, mostrando resultados contradictorios (Lumeng JC et al, 2008; Ooi SX et al, 2010; Pirastu N et al, 2012). Existen estudios que muestran una relación entre el IMC y el estado supercatador, y por el contrario, otros que encontraron una fuerte asociación entre individuos con mayor IMC y los no catadores para PROP. El estudio Women's Heart and Health Study estableció que el estado catador no era un determinante de riesgo para el IMC (Ooi SX et al, 2010), demostrando la gran controversia existente respecto a este tema. También se observó este debate en estudios en población infantil donde existe una menor influencia. Diversas investigaciones presentan resultados dispares en esta población; niños catadores evidenciaban un IMC mayor debido a un menor consumo de vegetales (Sacerdote C et al, 2007; Lumeng JC et al, 2008). Población infantil masculina no catadora era más obesa y sin embargo se encontró el efecto contrario en mujeres jóvenes (Keller KL et al, 2002). Además, podemos encontrar estudios sin diferencias entre grupos. (Donaldson LF et al, 2009; Ooi SX et al, 2010). Análisis de polimorfismos en el gen TAS2R38 no mostraron ninguna asociación entre el IMC y hombres o mujeres, sugiriendo que el fenotipo para PROP puede predecir mejor la variación el peso corporal que el genotipo para TAS2R38 (Tepper BJ et al, 2008 (b)).

1.4.1.2 Sabor dulce

Al contrario que la percepción del sabor amargo, las sustancias dulces son percibidas como placenteras y posiblemente reflejan una adaptación evolutiva para seleccionar alimentos con alto contenido energético y de nutrientes (Keskitalo K et al, 2007; Garcia-Bailo B et al, 2009). Sin embargo, esta evolución ocurrió hace mucho tiempo cuando la comida era escasa, y actualmente estas preferencias pueden ser una desventaja debido a la gran disponibilidad de alimentos en los países occidentales (Keskitalo K et al, 2007). Una mayor preferencia por determinados alimentos provoca que aumente su consumo (Pepino MY et al, 2012).

Además de disponer de azúcares naturales como glucosa, fructosa o sacarosa se han desarrollado una variedad de endulzantes artificiales (sacarina, aspartamo, sucralosa, acesulfamo-k) de los cuales se desconocen por qué los organismos han desarrollado la capacidad de detectar estas sustancias no nutritivas (Swithers SE et al, 2008). Asimismo, aminoácidos como la glicina, D-fenilalanina, L-prolina y L-glutamina también aportan sabor dulce (Garcia-Bailo B et al, 2009). Estos componentes generan una actividad en células receptoras del sabor junto con el sabor umami en miembros de la familia T1R. T1R consiste en tres receptores acoplados a proteínas (T1R1, T1R2 y T1R3), que son codificados por sus respectivos genes (*Tas1r1*, *Tas1r2*, y *Tas1r3*) (Garcia-Bailo B et al, 2009; Treesukosol Y et al, 2011). Sabor dulce es mediado por un dímero formado por TAS1R2 + TAS1R3 (Dias AG et al, 2015) (*taste receptor, type 1, member 2 + taste receptor, type 1, member 3*) (Keskitalo K et al, 2007; Eny KM et al, 2010), mientras el sabor umami es mediado por el dímero TAS1R1 + TAS1R3. Ambas proteínas son coexpresadas en las papilas fungiformes de la lengua humana (Dias AG et al, 2015). TAS1R2 también es expresado en otros tejidos que incluyen el páncreas, tracto gastrointestinal, e hipotálamo, los cuales están implicados en la regulación metabólica y homeostasis. Fushan et al localizó dos SNPs en la zona promotora del gen TAS1R2, C1266T y C1572T asociados con la variabilidad de la percepción del dulce, aunque no pudo confirmar la influencia en el consumo de alimentos dulces (Fushan AA et al, 2009).

Se ha descrito la existencia de diferencias interindividuales en la detección del umbral de la sacarosa (Dias AG et al, 2015) y por el agrado a este sabor (Keskitalo K et al, 2007). Estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos demuestran que la contribución genética a la discriminación de la intensidad al dulce es del 33%, y la contribución al consumo es del 49% aproximadamente

(Tepper BJ, 2008 (b); Garcia-Bailo B et al, 2009; Eny KM et al, 2010; Dias AG et al, 2015). Pocos estudios han analizado los efectos en la variación genética de genes receptores del sabor dulce en la percepción o consumo de azúcar en humanos (Dias AG et al, 2015). Fushan et al analizaron diferentes polimorfismos en el gen TAS1R2 mediante secuenciación y no encontraron ninguna asociación con el sabor dulce (Fushan AA et al, 2009). Sin embargo, este estudio no tuvo en cuenta el IMC ya que afecta a la percepción del dulce, existiendo una relación inversa. Asimismo, se ha visto que individuos con un mayor peso corporal presentan mayor preferencia por el dulce (Bartoshuk LM et al, 2006, Sartor F et al, 2011). Personas con una menor sensibilidad por el dulzor tienen un consumo mayor de adición de azúcares (Sartor F et al, 2011). Por el contrario, existen estudios que muestran como las personas con un alto IMC tienen una menor simpatía por este sabor (Eny KM et al, 2010), y otros donde no se encontraron diferencias entre grupos respecto a las preferencias (Anderson GH, 1995) y respecto a la sensibilidad por el sabor dulce (Grinker J, 1978, Dias AG et al, 2015). Eny et al encontraron diferencias entre la interacción del SNP Ser9Cys (rs9701796) en el gen TAS1R2 y el peso con el consumo de azúcar. Variaciones del rs35874116 (Ile191Val) del mismo gen fue asociado con diferencias en el consumo de azúcar, siendo menor para los portadores Val, además de presentar un menor consumo de frutas. Población adulta joven con un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ consumía más cantidad de carbohidratos, incluyendo fibra y azúcares. Lo mismo se observó en población más adulta con un IMC de $30,6 \pm 4,2$. Otro estudio observó como individuos con un genotipo catador y con un $IMC < 25$ tenían un umbral de detección menor y un menor consumo de azúcar (Dias AG et al, 2015). Eny expuso que estas diferencias pueden ser debidas a la pérdida de la sincronización entre el aumento de la concentración de leptina en la detección umbral del sabor dulce, ya que afecta a la traducción de señales para detectar este sabor (Eny KM et al, 2010; Sartor F et al, 2011). La detección del umbral del sabor dulce aumenta a lo largo del día al igual que la leptina (Nakamura Y et al, 2008), y en población con sobrepeso u obesidad el nivel de leptina está aumentado o presentan resistencia a ésta (Eny KM et al, 2010; Sartor F et al, 2011; Dias AG et al, 2015). Esto se traduce en que los obesos con un mayor nivel de leptina y menor percepción al dulce necesitan aumentar el consumo de azúcar para tener la misma recompensa que personas con menores niveles de leptina y mayor gusto por el sabor dulce (Sartor F et al, 2011)

Examinando polimorfismos dentro del gen receptor del sabor dulce puede ayudar a entender parte de las diferencias en la detección y preferencia por el dulce, así como diferencias en la absorción de la glucosa postprandial, la cual

puede explicar una mayor predisposición a padecer obesidad, diabetes y otros desórdenes alimenticios (García-Bailo B et al, 2009).

1.4.1.3 Sabor umami

En 1908 un profesor de la universidad de Tokyo llamado Ikeda identificó un principio activo del *kombu* (alga) que lo denominó sabor umami (Kurihara K et al, 2015). En Europa y América no fue aceptado este quinto sabor hasta pasado un tiempo debido a la dificultad de diferenciarlo del sabor salado de la sal que se encuentra en él y por su ligero sabor sutil aún a altas concentraciones. El término sabor umami es nombrado en el lenguaje anglosajón como el sabor sabroso de la carne o de la sopa (Kim UK et al, 2004). La sustancia principal que lo provoca es el L-glutamato y es usado como aditivo alimentario en forma de glutamato monosódico (GMS). L-glutamato es un aminoácido no esencial encontrado en proteínas y en algunos alimentos como el tomate, zanahorias, patata, champiñones, algas marinas, así como algunos pescados, mariscos y quesos (Bachmanov AA et al, 2009; Chen QY et al, 2009). También existen otros compuestos que tienen sabor amargo como glutamato monopotásico, aminoácidos como el L-aspartamo y otros péptidos (Chen QY et al, 2009).

Los humanos difieren en la percepción del sabor umami, sugiriendo la existencia de variantes genéticas que pueden influir en su percepción. Existe suficiente evidencia que un heterómero del receptor acoplado a la proteína G funciona como receptor del sabor umami en humanos. Este heterómero está formado por T1R1 (taste receptor type 1, member 1, *Tas1r1*) y T1R3 (taste receptor type 1, member 3, *Tas1r3*) (Kurihara K et al, 2015) (Figura 1.26). Sin embargo, poco es sabido sobre la relación entre diferentes polimorfismos genéticos en TAS1R1 o en TAS1R3 y la percepción al sabor umami.

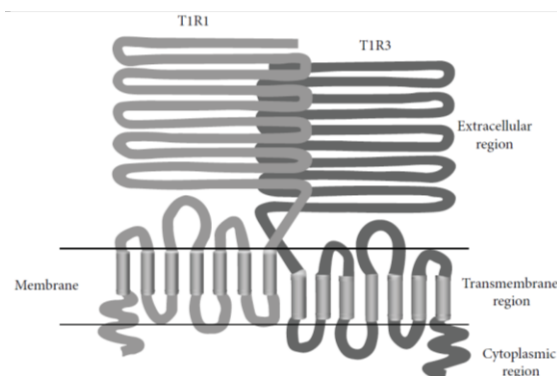


Figura 1.26. Heterómero del receptor del sabor umami (Kurihara K et al, 2015).

1.4.1.4 Sabor salado

Numerosos cationes como el K^+ , Li^+ o NH_4^+ producen respuestas de sabor salado, pero es el NaCl la fuente más abundante en la dieta de este sabor (Roper SA, 2007). NaCl juega un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio de electrolitos, así como en la regulación del volumen y de la presión sanguínea y de la homeostasis del agua (Kim UK, 2004; García-Bailo B et al, 2009). La contribución de K^+ y Ca^+ mediante la dieta es un factor muy importante ya que contribuyen a diversos procesos fisiológicos como el transporte activo transmembrana, mantenimiento del volumen celular, pH o señalización nerviosa y muscular. El mecanismo molecular de percepción del sabor salado pese a haber sido estudiado desde hace años, permanece todavía desconocido. Se han estudiado la existencia en ratones de canales de sodio localizados dentro de las membranas celulares del sabor en las papilas fungiformes, que pueden tener un importante papel en la percepción del NaCl (García-Bailo B et al, 2009).

Existen algunos genes que parecen tener un importante rol en la percepción del sabor salado. Se ha hipotetizado aunque con resultados contradictorios que *Trpv1* (amiloride-intensitive vanilloid receptor) en ratones reacciona ante varios cationes como K^+ , Na^+ o Ca^+ (DeSimone JA et al, 2006). Se observó como *Trpv1* knockout y ratones wild-type detectaron NaCl y KCl a similares concentraciones.

Un SNP dentro del gen *Scnn1a* (sodium channel, nonvoltage gated, type 1 α) que codifica para los canales de sodio epiteliales ha sido asociado con diferencias en la respuesta al NaCl (García-Bailo B et al, 2009).

Personas obesas perciben sustancias saladas con menor intensidad que los normopesos, reflejando posiblemente un mayor consumo de sal en su dieta. Estudios previos han demostrado como la intensidad del salado dependen del nivel de consumo habitual de sal, en el cual un mayor consumo de sal conlleva una menor puntuación en la intensidad de percepción del salado (Sartor F et al, 2011). Se encontraron diferentes resultados en el test de preferencias por el sabor salado según el IMC. Donaldson et al encontró diferencias donde hombres con normopeso y mujeres con sobrepeso tenían una mayor preferencia por este sabor (Donaldson LF et al, 2009). Sin embargo, Sartor et al no encontró ninguna diferencia según el peso (Sartor F et al, 2011). También existe controversia en la pérdida de percepción del sabor salado en personas diabéticas. Mientras algunos investigadores mantienen esta afirmación (Hardy SL et al 1981, Le Floch JP et al,

1989), otros sostienen que la percepción por el salado no se encuentra afectada en diabéticos (Tepper BJ et al, 1999). Por el contrario, se observaron diferencias de percepción del sabor salado por edades, siendo los individuos con una mayor edad (más de 50 años) los que menos percibían este sabor. Además, estas diferencias son más acentuadas en el sexo femenino, las cuales a edades más avanzadas percibían el sabor salado en menor grado que los hombres (Suchecka W et al, 2012). Puntuaciones para la intensidad y la preferencia por soluciones saladas se ha demostrado que en la mayor parte de los casos no son heredadas (Keskitalo K et al, 2007).

1.4.1.5 Sabor ácido

La percepción del sabor ácido se desencadena cuando sustancias ácidas estimulan las papilas gustativas causando una despolarización inducida por la entrada de Ca^{2+} en las células receptoras del sabor (TRC) (Richter TA et al, 2003). La percepción del sabor ácido es rechazada por la mayoría de los mamíferos, y se piensa que este hecho ayuda a prevenir el consumo de alimentos en mal estado, además de ser indicador de la madurez de la fruta (Lindemann B, 2001; García-Bailo B et al, 2009). Las principales fuentes de sabor ácido son moléculas inorgánicas como ácido clorhídrico y compuestos orgánicos como ácido cítrico, acético láctico o tartárico. Éstos compuestos proceden de productos de la fermentación o de diferentes vías metabólicas, y se encuentran en frutas, vegetales, productos animales y fermentados como el vino (Roper SA, 2007).

El mecanismo por el cual actúan los TRC permanece desconocido hasta el momento. Se han propuesto dos receptores potenciales transitorios (TRP) de los canales iónicos que parecen tener una gran evidencia con los receptores del sabor ácido (Huang AL et al, 2006; Lopez-Jimenez ND et al, 2006), y éstos son; PKD2L1 y PKD1L3, que pertenecen a la subfamilia de receptores TRPs de la enfermedad poliquística renal (PKDL). PKD2L1 está presente en todos los tipos celulares del sabor y PKD1L3 se encuentra ausente en el paladar y en las papilas fungiformes (Ishimaru et al, 2006). Wise et al observó como una variación aproximada del 50% era debida al factor genético (Wise PM et al, 2007). Ambos receptores contienen SNPs de codificación que podrían afectar a la percepción del sabor ácido. Sin embargo, poco es conocido acerca de las variaciones interindividuales y la percepción al sabor ácido (García-Bailo B et al, 2009).

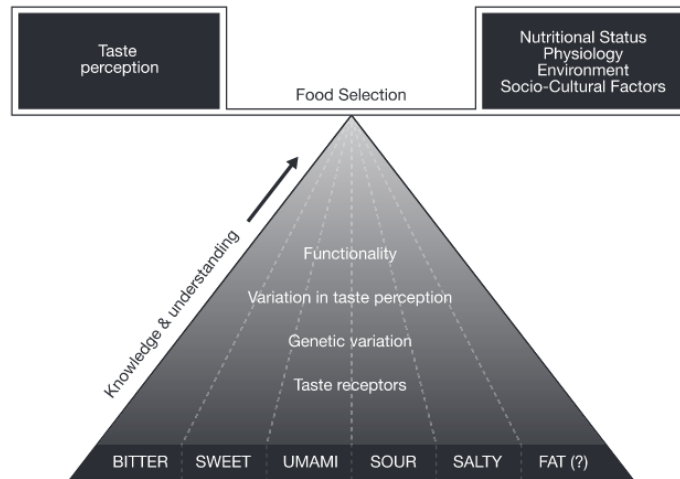


Figura 1.27 Influencia de diferentes factores en la selección de alimentos (García-Bailo B et al, 2009).

1.4.1.6 Sabor de la grasa

Durante la última década, se ha visto el papel de los ácidos grasos (AG) de la dieta como reguladores de la energía y del metabolismo lipídico, así como sus consecuencias en la salud (Smit LA et al, 2009). Por esto, la sensibilidad para detectar los ácidos grasos dietéticos puede tener importantes implicaciones en el estado nutricional y en la salud de los individuos.

Hasta hace unos años, la percepción orosensorial de la grasa dependía de varios factores que incluyen la textura, el aspecto y el olor (Keller KL et al, 2012; Melis M et al, 2015; Mrizak I et al, 2015). Recientemente, la detección de los lípidos en la dieta se ha propuesto como la sexta cualidad sensorial del sistema gustativo (Mattes RD, 2010; Keller KL et al, 2012), además de incluir al sentido del gusto como uno de los factores influyentes en la percepción de ácidos grasos. Los ácidos grasos de cadena larga parecen ser los principales responsables de la percepción al sabor grasa, a pesar de que los lípidos dietéticos se componen principalmente de TG. Éstos, son hidrolizados por la lipasa lingual una vez ingeridos para liberar AG (Melis M et al, 2015).

En humanos, el gen CD36 (Gen de la translocasa de ácidos grasos) está localizado en el cromosoma 7q11.2, y está codificado por 15 exones (Ramos-Arellano LE et al, 2013). La presencia de la proteína CD36 en las papilas gustativas se ha propuesto como el receptor de los ácidos grasos (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011; Melis M et al, 2015). El mecanismo por el cual se produce la detección de los AG en la cavidad permanece sin esclarecer (Keller KL et al, 2012). Polimorfismos en el gen CD36 podrían explicar las variaciones orosensoriales de percepción de la grasa (Ramos-Arellano LE et al, 2013; Melis M et al, 2015).

Además, el CD36 es una glicoproteína integral de membrana con diversas funciones en el metabolismo lipídico, regulación inmunitaria, hemostasia, transducción de la señal, inflamación, adhesión, angiogénesis y aterosclerosis (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011; Keller KL et al, 2012). La proteína facilita el transporte a través de la membrana de ácidos grasos de cadena larga en el músculo y el tejido adiposo. Variaciones en el CD36 se ha asociado con ECV, HTA, DMT2, síndrome metabólico y aumento de las concentraciones en suero de triglicéridos y c-HDL (Banerjee M et al, 2010; Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011; Farook VS et al, 2012; Keller KL et al, 2012; Ramos-Arellano LE et al, 2013).

1.5 Genética de la obesidad

En la mitad de los años 80, surgió una nueva disciplina resultado de la interacción entre la epidemiología y la genética, la epidemiología genética. Este nuevo campo se basa en el estudio del papel que pueden tener los factores genéticos en las enfermedades, tanto en familias como en poblaciones, y la interacción de estos factores genéticos con factores ambientales. Las áreas de estudio incluyen las causas de las enfermedades, su distribución y control (Khoury MJ et al, 1993; Kaprio J, 2000). La epidemiología genética utiliza conjuntamente técnicas desarrolladas en matemáticas aplicadas a genética y estadística, genética cuantitativa y epidemiología (Teare MD y Koref MF, 2011).

Se denomina mutación a cambios heredables que alteran la secuencia del ADN. Esta mutación puede afectar a un solo nucleótido (SNP o *single nucleotide polymorphism*) o pueden producirse por repetición (CNV o *copy number variation*), inversión, deleción o traslocación de segmentos genómicos. Estas variaciones pueden darse en regiones codificantes, los exomas, o no codificantes del genoma,

como son los intrones o las regiones promotoras. Estas mutaciones además tienen dos alelos debido a que presentan dos variedades del mismo gen, el alelo natural o silvestre (*wild type*) y el alelo mutado. El concepto mutación se refiere a cambios que afectan gravemente a la proteína o enzima codificada. En algunos casos, la alteración de un solo gen puede provocar la enfermedad (enfermedad monogénica o mendeliana), que presentan una baja prevalencia y se transmiten de generación en generación por herencia mendeliana, dominante o recesiva. En cambio, se denominan polimorfismos cuando las variaciones son comunes, es decir, aparecen en al menos el 1% de la población (Altshuler DM et al, 2010). Algunos pueden afectar modestamente a la función o, no tener ningún efecto, sin embargo otros, pueden conducir al desarrollo de una enfermedad. Se calcula que el 90% de las variantes en la secuencia del ADN son SNPs (Collins FS et al, 1998).

Los métodos empleados en el estudio de genes causantes de enfermedades han evolucionado durante las últimas décadas. El método tradicional utilizado era el análisis de ligamiento, que se utiliza para identificar regiones del genoma que contienen genes que predisponen a una enfermedad. Dos loci están ligados si se transmiten de manera conjunta a la descendencia más a menudo de lo esperado bajo una herencia independiente (Groop L and Pociot F, 2013). El desequilibrio de ligamiento es una propiedad de los SNPs presentes en un tramo contiguo de la secuencia genómica que representa el grado por el que un alelo de un SNP es heredado o correlacionado con el alelo de otro SNP dentro de una población (Bush WS and Moore JH, 2012). El análisis de ligamiento es a menudo el primer paso dentro de la investigación genética para identificar regiones que pueden contener genes relacionados con una enfermedad, incluso si no hay una evidencia previa.

Uno de los mayores avances en el análisis genético fue la finalización del Proyecto del Genoma Humano en el año 2000. Sus resultados fueron publicados el año 2003 (Collins FS et al, 2003). En el proyecto se determinó la secuencia de más del 90% de los 3.200 millones de pares de bases que forman los aproximadamente 38.000 genes del genoma humano, repartidos entre los 23 pares de cromosomas. También se observó que cada persona comparte alrededor del 99,9% del mismo código genético con el resto de seres humanos. Se han encontrado entre 1,4 - 2,1 millones de SNPs, la mayoría de los cuales no tienen un efecto clínico concreto (Albuquerque D et al, 2015).

En la epidemiología genética, existen diferentes aproximaciones que identifican genes relacionados con determinadas enfermedades. Por un lado, se encuentra el estudio de genes candidatos que se basan en la búsqueda de un marcador alélico que está relacionado con la presencia de una enfermedad (Zhu M

and Zhao S, 2007). Por otro lado, los estudios de ligamiento se basan en comparar patrones de variación entre genotipos y el fenotipo de estudio mediante el estudio de marcadores genéticos espaciados a lo largo de la totalidad del genoma. Al encontrar una zona relacionada con la presencia del fenotipo de estudio se le denomina loci de rasgos cuantitativos (QTL). Este concepto fue definido por Sax en 1923 y sigue siendo relevante en la actualidad (Sax K, 1923). Los estudios de ligamiento han tenido mucho éxito en identificar variantes genéticas con gran efecto y penetrancia, permitiendo la comprensión de un gran número de enfermedades mendelianas. Pero, en contraste con las enfermedades monogénicas, las enfermedades complejas son más difíciles de estudiar de esta forma, debido a que los estudios de ligamiento tienen menor poder para detectar variantes con un efecto pequeño (Risch N y Merikangas K, 1996). Los análisis de asociación, en cambio, permiten estudiar la relación entre fenotipos y genotipos de individuos no relacionados y son más potentes en la detección de estas variantes genéticas comunes (frecuencia del alelo menor (MAF) >0.05) cuyo efecto contribuye en menor medida al riesgo de la enfermedad (Cordell HJ and Clayton DG, 2005).

En los últimos años, y gracias al desarrollo de las técnicas en biología molecular y genética y de la biotecnología, ha surgido los estudios de asociación de genoma completo (GWAs) que suponen una poderosa arma para el estudio genético de las enfermedades humanas (Manolio TA, 2010). Esta técnica se basa en el escaneo de numerosos polimorfismos (entre 0,1 – 5 millones) a través del genoma completo usando poderosos métodos estadísticos para identificar *loci* asociados con un fenotipo concreto. Concretamente, los GWAs parten de la premisa que variantes causales están localizadas en el haplotipo y, por lo tanto, un marcador alélico en desequilibrio de ligamiento con una variante causal puede mostrar una asociación con el rasgo de interés (Stranger BE et al, 2011). Actualmente, se han identificado en diferentes estudios de GWAs más de 50 *loci* genéticos asociados con algún rasgo relacionado con obesidad (Loos RJ et al, 2008; Sandholt CH et al, 2012; Berndt SI et al, 2013).

El número de genes relacionados con la obesidad y otras enfermedades asociadas es cada vez mayor conforme avanzan las nuevas tecnologías. Por ello, en el presente trabajo se hizo una rigurosa selección de las variables a analizar. En el estudio de los polimorfismos analizados individualmente, la selección se basó en la literatura previa, seleccionando genes relacionados con la obesidad y otros factores de riesgo relacionados. Por ello, se eligieron variantes concretas asociadas a la percepción del sabor, consumo de alimentos, patrón de sueño, metabolismo lipídico y de la glucosa, así como a la propia obesidad. Así, se propone el estudio de polimorfismos en los genes TAS2R38, TAS1R2, SCNNIB, CD36 (vistos

anteriormente), CYP1A2, LCT, CLOCK, BMAL1, MTNR1B, FTO, MC4R, SLC30A8, TCF7L2, MLXIPL y CETP. Para completar este análisis genético, se realizó un estudio de expresión génica de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2.

A continuación, se realiza una descripción de los genes seleccionados y de las variantes genéticas a analizar.

1.5.1 Genes relacionados con el consumo de alimentos

1.5.1.1 Gen CYP1A2 (*Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2*)

El café es actualmente la bebida más consumida en el mundo (Sulem P et al, 2011; Je Y y Giovannucci E, 2014; McMahon G et al, 2014; Nordestgaard AT et al, 2015; Shang F et al, 2016). Por esto, pequeños efectos sobre la salud podrían tener un gran impacto en la salud pública. Los componentes activos encontrados en el café como diversos antioxidantes, minerales y cafeína, tienen potenciales efectos beneficiosos (Guessous I et al, 2014; Nordestgaard AT et al, 2015; Kwok MK et al, 2016; Shang F et al, 2016). Sin embargo, durante muchos años el efecto del café ha creado opiniones diversas. El café ha sido durante mucho tiempo considerado insano debido al aumento agudo de presión arterial debido a la cafeína, así como los niveles de homocisteína y una menor actividad de la insulina, mientras que otros componentes del café no filtrado aumentan los niveles de colesterol sanguíneos (Sulem P et al, 2011; Je Y y Giovannucci E, 2014; Kwok MK et al, 2016). A pesar de estas consecuencias agudas, los resultados adversos en el consumo de café a largo plazo no se han encontrado (Je Y y Giovannucci E, 2014).

Existe variabilidad individual en la preferencia por el consumo de café, y es en parte debida a factores genéticos (McMahon G et al, 2014). Estudios en gemelos han estimado una heredabilidad del consumo de café del 50% (Sulem P et al, 2011; Guessous I et al, 2014; McMahon G et al, 2014). Numerosos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado variantes asociadas con el consumo de cafeína. Concretamente existen dos *loci*, uno en la región del gen del citocromo p450 1A1 (CYP1A1) y 1A2 (CYP1A2) en el cromosoma 15, y otro cerca del gen *arylhydrocarbon receptor* (AHR) en el cromosoma 7.

El gen CYP1A1 metaboliza los hidrocarburos aromáticos policíclicos, mientras que el CYP1A2 se encuentra implicado en el metabolismo primario de la cafeína (Palatini P et al, 2009; Sulem P et al, 2011; Zhang Z et al, 2011; Amin N et

al, 2015). La cafeína es detoxificada a partir de una N³-demetilación que es catalizada por CYP1A2, cuyos metabolitos producidos son metilxantinas y antagonistas no específicos del receptor de la adenosina con propiedades diuréticas y natriuréticas (Guessous I et al, 2014). Esta enzima presenta variabilidad interindividual en su actividad (Palatini P et al, 2009; Sulem P et al, 2011; Cornelis MC et al, 2016). Individuos con mutaciones en este gen pueden requerir menos cafeína que los sujetos con alelos alternos para alcanzar o mantener los niveles necesarios de los efectos psicoestimulantes óptimos de la cafeína. No obstante, los efectos adversos de la cafeína también pueden ser menores (Palatini P et al, 2009; Cornelis MC et al, 2016). En este trabajo se estudió el polimorfismo rs2472297 situado en 15q24 entre el gen CYP1A1 y CYP1A2, cuyo alelo de riesgo (T) se ha asociado con un aumento del consumo de café de 0,2 tazas al día (Sulem P et al, 2011; McMahon G et al, 2014).

1.5.1.2 Gen LCT (*Lactase*)

Actualmente, existe cierto escepticismo entre los consumidores sobre las posibles consecuencias para la salud del consumo de lácteos (Thorning TK et al, 2016). Existen resultados contradictorios sobre la asociación entre el consumo de lácteos y la obesidad, fenotipos intermedios de ECV y otros problemas de salud (Pereira MA et al, 2002; Wiley AS, 2010; Corella D et al, 2011).

Uno de los principales factores que puede afectar a la cantidad de leche ingerida es la intolerancia a la lactosa. La lactosa es el principal carbohidrato presente en la leche, y es necesario para su digestión la expresión de la enzima lactasa. La producción de lactasa intestinal se mantiene elevada hasta el destete, y es a partir de este momento cuando en la mayoría de la población adulta se desvanece (Corella D et al, 2011; Friedrich DC et al, 2014). La intolerancia a la lactosa o no persistencia a la lactasa (LNP) es la disminución de la habilidad para hidrolizar la lactosa debido a una menor expresión en la lactasa (Corella D et al, 2011), cuyos síntomas cursan hinchazón y dolor abdominal, flatulencia, diarrea y náuseas (Kettunen J et al, 2010; Corella D et al, 2011; Friedrich DC et al, 2014; Hartwing FP et al, 2016).

La enzima lactasa es segregada por los enterocitos del intestino delgado y se encuentra codificada por el gen de la lactasa (LCT). El polimorfismo rs4988235 situado a -13.910 pb en dirección 5' desde el gen LCT (-13910C> T) dentro del intrón 13 del gen adyacente MCM6 (*minichromosome maintenance 6*) se ha asociado con la persistencia a la lactasa (LP) (Kettunen J et al, 2010; Corella D et

al, 2011; Friedrich DC et al, 2014; Bergholdt HK et al, 2015). Este polimorfismo fue identificado por primera vez por Enattah et al (Enattah NS et al, 2002). Individuos con el genotipo TT/CT son genéticamente persistentes a la lactosa durante toda su vida adulta y pueden digerir y tolerar la leche más que los sujetos con el genotipo CC o no persistentes a la lactasa (LNP) (Bergholdt HK et al, 2015). Existe un gradiente norte-sur en la prevalencia de LP en Europa, con prevalencias desde el 80% en el norte de Europa hasta un 5-10% en el sur de Europa y más de la mitad de la población mundial es LNP (Corella D et al, 2011; Bergholdt HK et al, 2015). Además, parece existir un gradiente similar en el consumo de leche en Europa (Bergholdt HK et al, 2015). La intolerancia a la lactosa se ha observado en varias poblaciones, posiblemente debido a razones culturales relacionadas con la aceptación y consumo de leche (Hartwing FP et al, 2016).

1.5.1.3 Polimorfismo pre-miR-27a rs895819

Genes microRNA (miRNA) son transcritos y procesados inicialmente en precursores de miRNAs (pre-miRNAs). Los pre-miRNAs se procesan en miRNAs maduros. Polimorfismos en los genes pre-miRNA podrían afectar al procesamiento y maduración de los miRNAs. Curiosamente, polimorfismos en las secuencias de miRNA son relativamente raros (Saunders M.A et al, 2007), lo que sugiere que su aparición podría ser funcionalmente importante. Se han identificado polimorfismos en miRNA asociados al consumo de alcohol. Estudios recientes han asociado al polimorfismo pre-miR-27a rs895819 A> G con un mayor consumo de alcohol (Saha B et al, 2015; Saha B et al, 2016), así como con la respuesta conductual a la administración de opiáceos (Tapocik JD et al, 2016). Por otra parte, se ha asociado con el aumento de algunos cánceres relacionados con la ingesta de alcohol en los portadores del alelo G (gástrico, colorrectal, etc.). Además, un estudio reciente ha detectado en el plasma de pacientes alcohólicos un mayor número de vesículas extracelulares que contenían altos niveles de mir-27a en comparación con controles sanos (Saha B et al, 2016).

1.5.2 Genes asociados al ciclo circadiano

El reloj circadiano neural se encuentra situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo organizando los ritmos conductuales y fisiológicos durante ciclos de 24 horas. Los componentes principales de la homeostasis energética que incluyen el ciclo del sueño-vigilia, la termogénesis,

alimentación, metabolismo de la glucosa y de lípidos, están sujetos a una regulación circadiana que sincroniza la ingesta y el gasto de energía en función de la luz solar (Turek FW et al, 2005; Corella D et al, 2016). En los mamíferos, el ritmo circadiano central está regulado por un bucle de retroalimentación de transcripción-traducción autónoma de células que proporciona un patrón de expresión rítmica a los genes de reloj. Durante el día, los factores de transcripción CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) y NPAS2 (*Neuronal PAS Domain Protein 2*) forman complejos con ARNTL o BMAL1 y ARNTL2 o BMAL2 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1-2*) para activar la transcripción de PER1 / PER2 (*Period Circadian Clock*) y CRY1 / CRY2 (*Cryptochrome Circadian Clock*). Las proteínas PER y CRY heterodimerizadas se trasladan al núcleo y reprimen la acción de CLOCK / BMAL1, formando así un bucle de retroalimentación negativa (Figura 1.28). Estudios genéticos en humanos indican que variaciones genéticas en los genes del reloj están asociadas con el sueño, estado anímico, el sistema cardiovascular, gastrointestinal y metabólico (Lee KA et al, 2015; Song HM et al, 2016). Asimismo, cambios en el medioambiente y estilo de vida puede repercutir en alteraciones fisiológicas y riesgo de patologías (Turek FW et al, 2005).

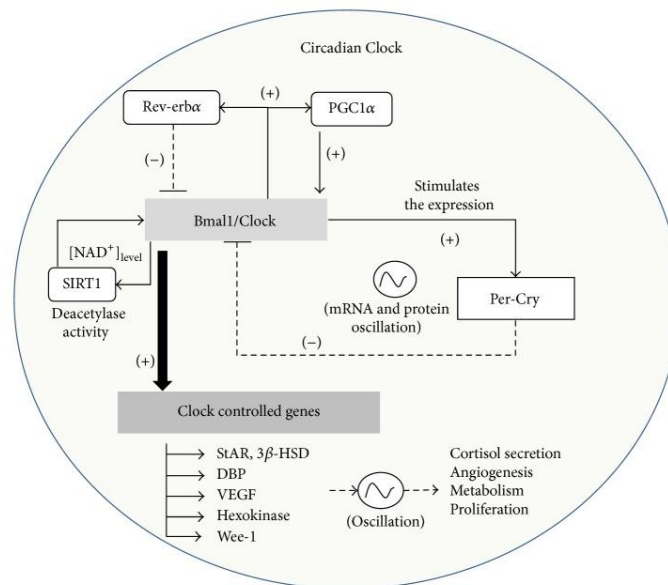


Figura 1.28 Ciclo circadiano. La regulación positiva de los genes de reloj Bmal1 y Clock estimula el promotor de los reguladores negativos Per1-3, Cry 1-2 y otros genes circadianos StAR, 3β-HSD, DBP, VEGF, Hexokinase y Wee-1 (Valenzuela FJ et al, 2016).

1.5.2.1 Gen CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*)

Este gen se localiza en el cromosoma 4q12, y codifica para un factor de transcripción de la extremidad positiva del reloj molecular que forma un complejo con BMAL, el cual se considera un componente central en la regulación del reloj circadiano (Turek FW et al, 2005; Corella D et al, 2016), que se encuentra implicado en alteraciones metabólicas (Garaulet M et al, 2009). En humanos, diversos polimorfismos del gen CLOCK (rs1464490, rs3749474, rs4864584, rs4580704 y rs18012602) han sido asociados con obesidad, hipertensión, hiperglicemia y mayor prevalencia de DMT2 en estudios transversales (Garaulet M et al, 2009; Marcheva B et al, 2013; Zhang L et al, 2014; Corella D et al, 2016). En el presente trabajo analizaremos el polimorfismo rs4580704, situado en intrón 9 del gen CLOCK. El polimorfismo rs4580704 (C > G) se encuentra en desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos del gen CLOCK, como el rs4864548, siendo el analizado en este trabajo uno de los polimorfismos más relevantes. Diversos estudios han observado que los portadores del alelo menor G presentaban menor peso, menor concentración de insulina plasmática y menor riesgo de hiperglucemia (Turek FW et al, 2005; Sookoian S et al, 2008; Garaulet M et al, 2009; Garaulet M et al, 2010 (c); Marcheva B et al, 2013; Zhang L et al, 2013; Corella D et al, 2016; Valenzuela FJ et al, 2016).

1.5.2.2 Gen BMAL (*Brain and Muscle ARNT-Like 1-2*)

Este gen se localiza en el cromosoma 11q15, y codifica para un factor de transcripción de la extremidad positiva del reloj molecular que forma un complejo con el gen CLOCK, tal y como se ha explicado anteriormente (Turek FW et al, 2005; Corella D et al, 2016). Polimorfismos en los genes circadianos, concretamente en el gen BMAL1, se han asociado con DMT2 o intolerancia a la glucosa (Rudic RD et al, 2004; Lee J et al, 2011; Pappa KI et al, 2013). Asimismo, se ha visto que variantes genéticas del gen BMAL1 (rs9633835) se asocia con el desarrollo de HTA (Woon PY et al, 2007; Marcheva B et al, 2013). Estudios en modelos animales de *Bmal1* knockout presentan alteraciones del comportamiento circadiano, pérdida de ritmicidad en la expresión de los genes diana, disminución del peso corporal, vida útil reducida, aumento del tiempo y fragmentación del sueño, alteración de la regulación de la TA, de la homeostasis de la glucosa, del metabolismo lipídico y la adipogénesis (Woon PY et al, 2007; Scott EM et al, 2008; Huang Y et al, 2017). Al mismo tiempo, estos ratones son los mejores

modelos de envejecimiento prematuro, presentando síntomas característicos de envejecimiento (Kondratov RV et al, 2006). Por todo esto, el gen BMAL tiene un papel importante en una gran variedad de funciones aparte de la regulación del ritmo circadiano (Woon PY et al, 2007).

1.5.2.3 Gen PER1 (*Period Circadian Clock 1*)

PER1 pertenece a la familia de los genes periodos y se expresa en un ciclo circadiano, como se ha dicho anteriormente. Se encuentra localizado en el cromosoma 17p13. El tiempo y la duración del sueño son influenciados por el reloj circadiano (Allebrandt KV et al, 2010). Concretamente, el gen PER1 se ha asociado con el patrón de sueño, por esto, se ha visto que diversos polimorfismos como el rs2253820 y rs2253820 se han asociado con alteraciones y duración del sueño, respectivamente (Allebrandt KV et al, 2010; Lim AS et al, 2012; Lee KA et al, 2015). Además, polimorfismos de este gen se han vinculado con el riesgo y agresividad de diferentes tipos de cánceres (Valenzuela FJ et al, 2017).

1.5.2.4 Gen MTNR1B (*Melatonin Receptor 1B*)

La hormona melatonina forma parte de los mecanismos de homeostasis del cuerpo. Esta hormona es secretada principalmente por las células endocrinas en la glándula pineal, que se encuentra en la línea media del cerebro, además de en otros tejidos periféricos (Lyssenko V et al, 2009; Mulder H et al, 2009; Grotenfelt NE et al, 2016; Ollila HM et al, 2016). Su expresión es controlada por la luz desde la retina hasta la glándula pineal (Ollila HM et al, 2016), por lo que presenta un patrón diurno estrictamente regulado por la luz-oscuridad, denominándose por esta razón "la hormona de la oscuridad". Es decir, los niveles circulantes de la hormona son altos durante la noche y caen durante la luz del día (Lyssenko V et al, 2009; Andersson EA et al, 2010; Lane JM et al, 2016). Alteraciones en la secreción de esta hormona se producen en individuos privados de luz, trabajadores por turnos o viajeros a través de zonas horarias (Mulder H et al, 2009). En las personas mayores, la melatonina es usada para tratar el insomnio y mejorar la calidad del sueño (Ollila HM et al, 2016).

Los seres humanos están programados para no comer durante la noche, por lo que los niveles de insulina deben estar bajos. Se ha propuesto que la melatonina contribuye a la disminución nocturna de la insulina en los seres humanos. El hecho de que la secreción de insulina esté controlada por mecanismos circadianos está

respaldado por estudios en humanos (Mulder H et al, 2009; Lane JM et al, 2016). Conjuntamente, existen indicios de que la secreción diurna de la melatonina se altera en la diabetes, sobre todo cuando la neuropatía es evidente (Lyssenko V et al, 2009; Picinato MC et al, 2002).

Los efectos de la melatonina están mediados por dos receptores; MTNR1A y MTNR1B (Lyssenko V et al, 2009; Grotenfelt NE et al, 2016). MTNR1B es una de las siete proteínas receptores de melatonina acopladas a proteína G transmembrana expresada en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos como las células β pancreáticas (Grotenfelt NE et al, 2016; Lane JM et al, 2016). En el presente trabajo analizaremos el polimorfismo rs10830963 del gen MTNR1B situado en el cromosoma 11q14. Diversos estudios han indicado que la variante G de este polimorfismo se asocia con mayores niveles de glucosa, así como con una disminución de la sensibilidad a la insulina (Mulder H et al, 2009; Bouatia-Naji N et al, 2009; Liu C et al, 2010; Tare A et al, 2014; Grotenfelt NE et al, 2016; Ollila HM et al, 2016). Aunque se sabe el efecto, se desconoce el mecanismo por el que se produce esta alteración (Lane JM et al, 2016). Otros polimorfismos del gen MTNR1B han sido asociados con DMT2 (rs2166706 y rs1387153) (Bouatia-Naji N et al, 2009; Chambers JC ET AL, 2009). Por otra parte, se ha visto que la melatonina presenta beneficios a nivel cardiovascular (Huber M et al, 2013).

1.5.3 Genes relacionados con la obesidad

La obesidad es el resultado de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos que tienen efectos aditivos e interactivos. Algunos autores explican que la variación genética explica entre el 40-70% de la variabilidad genética en la adiposidad de los seres humanos (Razquin C et al, 2011). Entre los genes de susceptibilidad a la obesidad identificados recientemente a través de estudios de asociación a nivel genético, polimorfismos en los genes FTO y MC4R, entre otros, muestran la asociación más fuerte con el IMC (Qi Q et al, 2014; Bjørnland T et al, 2017). Pese a esta hegemonía, estos dos loci no pueden explicar por sí mismos el desarrollo de obesidad (Razquin C et al, 2011).

1.5.3.1 Gen FTO (*Fat Mass and Obesity Associated*)

El gen FTO está compuesto de nueve exones que abarcan más de 400 kb en el cromosoma 16. La FTO se expresa en tejidos humanos que incluyen el tejido adiposo, musculoesquelético y el cerebro. A nivel molecular, la variación del

riesgo de obesidad en FTO se asocia con la regulación de la expresión de los genes IRX3 e IRX5 (Sailer C et al, 2016; Yang Y et al, 2017). El hipotálamo se encuentra implicado en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético (Qi Q et al, 2014). Por esto, la acción biológica de la FTO en seres humanos parece estar asociada con el comportamiento alimenticio, la saciedad y la ingesta dietética, mientras no se ha visto ninguna asociación con el gasto en humanos (Razquin C et al, 2011; Sailer C et al, 2016). Diversos estudios, entre los que se incluyen estudios de GWAs, han manifestado una fuerte asociación entre obesidad y fenotipos relacionados con la obesidad como porcentaje de grasa corporal, perímetro de cintura y cadera, peso corporal e IMC y diversos polimorfismos en el gen de FTO (Frayling TM et al, 2007; Wing MR et al, 2011; Qi Q et al, 2014; Vimalaewaran KS et al, 2016). Además, estudios recientes han indicado la asociación entre este gen y la DMT2, síndrome de ovario poliquístico y algunos tipos de cáncer (Yang Y et al, 2017). La variante más estudiada y la que se estudiará en este trabajo es rs9939609 y representa a un cluster de 10 polimorfismos localizados en el primer intrón del gen de FTO (Frayling TM et al, 2007). Esta variante ha mostrado una fuerte influencia sobre el IMC y la obesidad (Przeliorz-Pyszczyk A et al, 2017).

1.5.3.2 Gen MC4R (*Melanocortin 4 Receptor*)

El gen del receptor 4 de la melanocortina-4 (MC4R) está ubicado en el cromosoma 18q22 y se expresa en el sistema nervioso central (Xi B et al, 2012). Es esencial para la regulación hipotalámica del apetito y para el mantenimiento del equilibrio energético (Leónska-Duniec A et al, 2016; Rotter I et al, 2016). Su contribución a la regulación del peso corporal se demostró por primera vez en 1997 con la observación de que la disrupción del gen *Mc4r* dio como resultado hiperfagia, hiperinsulinemia y obesidad en ratones (Huszar D et al, 1997). Se considera un importante gen en la patogénesis de la obesidad y mutaciones raras en este gen representa el 2,4%-4% de la obesidad monogénica en humanos (Rotter I et al, 2016). Estudios de GWA han identificado variantes del gen MC4R asociadas a la obesidad, entre ellas, se ha evidenciado el efecto sobre el peso ponderal y otras variables asociadas del rs17782313 en población europea (Loos RJ et al, 2008; Loos RJ, 2011; Xi B et al, 2012).

1.5.4 Genes relacionados factores asociados a la obesidad

Estudios de GWA en diferentes poblaciones han identificados genes implicados en factores asociados a la obesidad, como la DMT2. Uno de los primeros genes reconocidos fue el TCF7L2 (Grant SF et al, 2006) y más

recientemente se ha visto la asociación entre este fenotipo y el gen SLC30A8 (Sladek R et al, 2007). Además de otros genes implicados en el metabolismo lipídico como el MLXIPL, que se asocia con un mayor riesgo de hipertrigliceridemia (Sumegi K et al, 2015) y el gen CETP asociado a la dislipemia (Corella D et al, 2010 (a)).

1.5.4.1 Gen SLC30A8 (*Solute Carrier Family 30 Member 8*)

Este gen se localiza en 8q24. Se encuentra implicado principalmente en el transporte de zinc, así como de glucosa y otros azúcares, sales biliares y ácidos orgánicos, iones metálicos y compuestos amínicos. El zinc es esencial para el correcto procesamiento, almacenamiento, secreción y acción de la insulina en las células β del páncreas (Cheng L et al, 2015). Varios polimorfismos (rs13266634 y rs3802177) se han asociado con una función de las células β deteriorada (Khan IA et al, 2015) que se relaciona con una alteración en el transporte de zinc, y consecuentemente con el desarrollo de DMT2 (Salem SD et al, 2014; Cheng L et al, 2015; Rutter GA y Chimienti F, 2015).

1.5.4.2 Gen TCF7L2 (*Transcription Factor 7 Like 2*)

Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 10 y se expresa en la mayoría de los tejidos humanos, incluyendo el páncreas y el tejido adiposo (Warodomwichit D et al, 2009). Codifica para una proteína de 596 aminoácidos, la proteína TCF7L2 está implicada en la señalización mediada por Wnt. Se une a β -catenina y este complejo induce la expresión de genes diana implicados en el desarrollo pancreático y en la homeostasis de la glucosa (de Melo SF et al, 2015). Variaciones en el gen TCF7L2 se han asociado con DMT2 en diferentes poblaciones (Sladek R et al, 2007; Ng MC et al, 2008; Haupt A et al, 2010; Webster RJ et al, 2010; Roswall N et al, 2014; de Melo SF et al, 2015; Corella D et al, 2016 (b); van der Kroef S et al, 2016; Ye D et al, 2016). De todas las variantes del gen TCF7L2, es el polimorfismo rs7903146 el más influyente en esta asociación (Cauchi S et al, 2007). Se sabe que la mayor susceptibilidad de DMT2 se debe al efecto del polimorfismo sobre la secreción de insulina por parte de las células β (Sladek R et al, 2007; Ng MC et al, 2008; van der Kroef S et al, 2016; Ye D et al, 2016). Al mismo tiempo, se ha asociado variantes del gen TCF7L2 con la incidencia de cáncer o enfermedad cardiovascular (Perez-Martinez P et al, 2012).

1.5.4.3 Gen MLXIPL (*MLX Interacting Protein Like*)

MLXIPL es un factor de transcripción con un papel fundamental en la síntesis de triglicéridos y lipogénesis, así como la utilización de la glucosa (Vrablik M et al, 2008; Willer CJ et al, 2008; Polgar N et al, 2010). El flujo de glucosa en los hepatocitos conduce a la traslocación del MLXIPL al núcleo, allí dimeriza con MLX e incrementa la transcripción de genes implicados en la glucólisis, la lipogénesis, síntesis de triglicéridos y secreción de LDL. El gen del MLXIPL se encuentra ubicado en el cromosoma 7q11. Entre las diferentes variantes estudiadas en el gen MLXIPL, la asociación más importante se ha detectado con el polimorfismo rs3812316 (Gln241His), presentando el alelo mayoritario C una mayor concentración de triglicéridos, sugiriendo una alteración en la función del MLXIPL (Kooner JS et al, 2008; Ghasemi A et al, 2015). Además, se ha identificado el polimorfismo rs17145738, localizado en una región intergénica cercana al gen MLXIPL y del gen TBL2, con niveles alterados de triglicéridos (Nakayama K et al, 2011; Fitó M et al, 2016) y con c-HDL (Kathiresan S et al, 2008).

1.5.4.4 Gen CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*)

El gen de la CETP se localiza en el cromosoma 16. La CETP es una proteína plasmática que facilita el intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol entre las partículas lipoproteicas (VLDL y LDL principalmente) estimulando la recuperación de colesterol (Corella D et al, 2010 (b); Maroufi NF et al, 2016). La variante más frecuente, TaqIB (rs708272, G → A) (alelos B1 y B2) está asociada con el descenso de la actividad de CETP, de sus niveles plasmáticos y del incremento de c-HDL (Ordovás JM et al, 2000; Ebenbichler CF et al, 2002; Sandhofer A et al, 2008). Esta variante afecta al nucleótido 277 en el intrón 1 del gen. Los individuos portadores del alelo B2 son los que presentan menor actividad CETP y consecuentemente mayores concentraciones de c-HDL. Además, se ha visto en diversos estudios la interacción con variables del estilo de vida que pueden modular el efecto del polimorfismo TaqIB en la concentración de c-HDL (Jiang XC et al, 1992; Corbex M et al, 2000; Corella D et al, 2000; Corella D et al, 2010 (b)).

1.5.4.5 Gen VRK2 (*Vaccinia Related Kinase 2*)

Este gen se localiza en el cromosoma 2p16.1. Su proteína actúa como un efector de vías de señalización que regulan la apoptosis y el crecimiento de células tumorales (Vázquez-Cedeira M et al, 2011). Además, estudios de GWAs recientes han asociado el gen VRK2 con la duración del sueño (Jones SE et al, 2016; Veatch OJ et al, 2017), aunque el mecanismo no está dilucidado todavía.

1.6 Interacción gen*gen

La obesidad y otras enfermedades crónicas relacionadas tienen un origen poligénico. Genes que *a priori* tienen un efecto pequeño en la patología pueden interactuar entre ellos contribuyendo al desarrollo de la patología. Es decir, el efecto combinado de variantes genéticas en dos o más *loci* afecta conjuntamente al fenotipo. Por tanto, las interacciones gen*gen tienen un papel crucial en la etiología de estas enfermedades (Moore JH y Williams SM, 2009).

Las interacciones gen*gen pueden producirse entre genes que se segreguen de manera independiente como entre aquellos que estén ligados y su efecto depende de genotipos específicos presentes en distintos genes o regiones génicas. Las interacciones pueden llegar a ser complejas debido a que los genotipos pueden producir una amplificación sinérgica de la susceptibilidad en múltiples *loci* o su efecto puede ser amortiguado por genotipos en otros *loci*. Pese a la importancia de estas interacciones suelen estar pobremente descritas en estudios epidemiológicos (Murk W et al, 2015). También se observa una carencia en la replicación de estas interacciones debido a la heterogeneidad genética que puede influenciar la habilidad de detectar una interacción dada, así como por las diferencias en las frecuencias alélicas y el desequilibrio de ligamiento entre SNPs marcadores y las variantes causales (Ma L et al, 2012).

En la actualidad, diversos estudios han observado la existencia de interacciones gen*gen en obesidad (De R et al, 2015). Un estudio reciente ha mostrado la relación entre variantes de la FTO y los niveles de expresión del gen IRX3. Las regiones del gen FTO asociadas con la obesidad interactúan directamente con los promotores de este gen. Concretamente, para el SNP rs9930506, el alelo asociado con un incremento de IMC está asociado también a un aumento de la expresión de IRX3 (Smemo S et al, 2014). Otro ejemplo de esta relación es la interacción que se ha estudiado entre dos polimorfismos de los genes FTO y ApoA5 en individuos con obesidad. El alelo de riesgo A de la FTO está

asociado con la ingesta o la saciedad mientras que el gen de la ApoA5 está implicado en el metabolismo de los triglicéridos. Se ha visto una interacción gen*gen entre estos dos genes a través del factor de transcripción USF1, factor que regula numerosos genes en el metabolismo de lípidos y de glucosa (Wang MH et al, 2014). Los genes PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) α y δ codifican para factores de transcripción que actúan como reguladores en el metabolismo de los ácidos grasos y lipoproteínas, la glucosa, en el balance energético, la proliferación celular y diferenciación, la inflamación y arterioesclerosis. En diferentes estudios se ha visto que, interacciones entre diferentes polimorfismos de estos genes, tienen efecto en el IMC y el peso corporal, debido a que la relación entre los polimorfismos +294T/C del gen PPAR δ con el polimorfismo L162V del gen PPAR α influye en los niveles de expresión y su efecto actuará sobre la concentración de c-LDL, c-HDL y los triglicéridos (Aberle J et al, 2006; Ding Y et al, 2012).

Se ha evidenciado la importancia de la caracterización de las interacciones gen*gen que modulan fenotipos concretos, ya que proporcionan información sobre la patogenia de esta enfermedad tan compleja. De la misma forma, hay que tener en cuenta que la existencia de otras interacciones con conductas y patrones ambientales que influirán a su vez en la acción de los genes, creando una compleja red de interacciones que se deben estudiar en su conjunto.

1.7 Interacción gen*ambiente

Las enfermedades crónicas son el resultado de la combinación de los efectos genéticos, ambientales y sus interacciones. Los factores ambientales son factores que pueden considerarse de estilo de vida, incluyendo la actividad física, la dieta, el consumo de alcohol, tabaco y el sueño entre otros. Las interacciones gen*ambiente se producen cuando un alelo se asocia con un factor de riesgo adverso sólo cuando un factor ambiental sobrepasa un límite determinado, es decir, el fenotipo de un individuo estará influenciado por el entorno ambiental (van Vliet-Ostapchouk JV et al, 2012). Este hecho implica que el alelo de riesgo puede no ser de riesgo para algunos individuos y que un análisis genético sin tener en cuenta los factores ambientales sería incompleto (Lee YC et al, 2011).

Uno de los métodos más utilizados para el estudio de las interacciones gen*ambiente es la aproximación por genes candidatos donde se identifican loci que pueden tener un papel en la etiología de la enfermedad y se analiza si pueden

estar regulados por exposiciones a diferentes factores ambientales, como pueden ser la dieta, el ejercicio físico, el alcohol o el estrés (Franks PW, 2011). Pese a que existen numerosas publicaciones que utilizan esta aproximación, han sido pocos los trabajos independientes que han intentado replicar o debatir la hipótesis inicial debido a la dificultad de capturar de manera fiable los datos ambientales y la complejidad del entorno (Ordovás JM, 2009). Otra aproximación utilizada actualmente es el estudio de los loci descubiertos a través de meta-análisis de GWAS y sus posibles modificaciones por efecto de factores de riesgo ambientales (Murcray CE et al, 2009).

La actividad física es uno de los factores ambientales más estudiados en la obesidad, debido a la importancia en el balance energético y regulación del peso corporal (Speakman JR, 2004). Un ejemplo de genes candidatos en la variante rs9939609 del gen de la FTO. Se ha demostrado que el alelo menor del gen FTO aumenta el riesgo de obesidad en adultos. No obstante, diversos estudios han observado la modulación de ese efecto mediante la actividad física (Demerath EW et al, 2011; Corella D et al, 2012). Li S et al analizó 12 variantes genéticas de riesgo de obesidad (genetic risk score) y su posible modulación por la AF, detectando que el riesgo de obesidad disminuía el 40% en individuos activos comparándolos con individuos inactivos o sedentarios (Li S et al, 2010).

Respecto a otras enfermedades relacionadas con la obesidad, diversos estudios epidemiológicos han mostrado que el efecto adverso de diferentes loci asociados a la DMT2, puede ser anulado o paliado en individuos con niveles de actividad física elevados, mientras que niveles bajos aumentan su efecto (Cornelis MC y Hu FB, 2012). Ejemplos de esta interacción gen*actividad física son las investigaciones realizadas en los genes SLC2A2, ABCC8 y PPAR, relacionados con el riesgo de desarrollar DMT2. El gen SLC2A2 y el gen ABCC8 afectan a la secreción de insulina debido a que regulan la entrada de glucosa en las células pancreáticas. Variantes genéticas en estos genes se han asociado a un mayor riesgo de hiperglucemia. Sin embargo, la intervención con AF modificó el efecto de estas variantes de riesgo, mejorando la sensibilidad a la insulina y preservando la función celular (Kilpeläinen TO et al, 2011). El gen PPAR α es un factor de transcripción que regula la diferenciación de los adipocitos y la sensibilidad de la insulina. El alelo menor (Ala12) del polimorfismo Pro12Ala de este gen se asocia con riesgo de DMT2. El ejercicio físico aumenta la actividad del gen mejorando la sensibilidad a la insulina (Brito EC et al, 2009).

El consumo de tabaco es otra de las interacciones gen*ambiente estudiadas relacionada con la obesidad y factores asociados. Su consumo aumenta la

acumulación de grasa visceral (Chiolero A et al, 2008; Lee K et al, 2012; Thorgeirsson TE et al, 2013), produce un mayor riesgo de DMT2 (Kowall B et al, 2010), mayor nivel de TG plasmáticos, menor c-HDL y más RI. (Chiolero A et al, 2008; Harris KK et al, 2016). Diversos trabajos han expuesto la existencia de una modulación genética a través del consumo de tabaco en la obesidad (Jang Y et al, 2007; Edwards TL et al, 2012).

Por otra parte, numerosos estudios han mostrado la importancia del sueño en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas (Cappuccio FP et al, 2008; Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Marshall NS et al, 2008; Knutson KL, 2012). Sin embargo, pocos son los estudios que han evaluado la interacción gen*ambiente con el sueño respecto a la obesidad. Estudios recientes han mostrado una interacción entre variantes genéticas del gen CLOCK y la duración del sueño con el consumo de nutrientes como AGP o proteínas, sugiriendo que una mayor duración habitual del sueño podría mejorar la predisposición genética a desarrollar obesidad a través de un perfil dietético favorable (Allebrandt KV et al, 2010; Dashti HS et al, 2014; Valladares M et al, 2015).

1.7.1 Interacción gen*dieta

De todos los factores ambientales que pueden influirnos, es la dieta es el único factor al cual estamos expuestos de manera continua desde la concepción hasta la muerte. Además, se ha visto que se producen respuestas diferentes a la dieta dependiendo de las características particulares de cada individuo. Por tanto, la ingesta de alimentos es el factor más importante en la modulación de la expresión génica durante la vida de una persona. Se puede definir el concepto de interacción gen*dieta como la modulación del efecto de un componente dietético sobre un fenotipo específico por un polimorfismo genético (Ordovás JM et al, 2004). Estas interacciones gen*dieta son importantes en diferentes etapas a lo largo de la vida. En primer lugar, en el desarrollo del feto y las condiciones en el útero son esenciales para las primeras interacciones entre los genes y los nutrientes. En segundo lugar, la nutrición en los primeros años de vida es determinante para el estado de salud o enfermedad. Finalmente, en el caso de enfermedades multifactoriales, es necesario un largo período de exposición a las pautas dietéticas para desarrollar el fenotipo de la enfermedad.

Para el estudio de estas interacciones surgió una nueva disciplina, la genómica nutricional, que aborda el estudio de la interacción de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico. Dentro de ella,

se definieron dos conceptos, la nutrigenética y la nutrigenómica (DellaPenna D, 1999), ambos relacionados para intentar entender las relaciones entre los genes y la dieta. Ambas aproximaciones tienen como objetivo descubrir cómo funcionan estas interacciones gen*dieta pero hay que tener precaución en los resultados, debido a que muchos estudios no están validados. La cuantificación de la ingesta alimentaria es difícil y es un reto realizar réplicas de las observaciones obtenidas. Por esto, para que los resultados se consideren válidos y puedan aplicarse, estas investigaciones requieren un gran tamaño muestral, una correcta evaluación de la dieta y un análisis bien diseñado con muestras válidas para replicar (Qi L y Liang J, 2010).

La Nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre la dieta y la enfermedad, es decir, analiza las diferentes respuestas fenotípicas a la dieta dependiendo del genotipo de cada individuo (Corella D y Ordovás JM, 2009). Se basa en la integración del análisis del genoma en los estudios tradicionales de epidemiología nutricional para descubrir cómo las variantes genéticas en genes candidatos pueden modular el efecto de ciertas dietas en fenotipos de la enfermedad (Bouchard C y Ordovás JM, 2012). El objetivo de la nutrigenética es realizar recomendaciones respecto a los riesgos y beneficios de dietas concretas o de componentes específicos, lo que se denomina nutrición personalizada.

La Nutrigenómica estudia los mecanismos moleculares que producen las diferentes respuestas fenotípicas a la dieta dependiendo del genotipo, analizando cómo los nutrientes regulan la expresión génica, cómo afectan los polimorfismos en esta regulación y cómo esos cambios están interrelacionados con la proteómica y la metabolómica (Corella D y Ordovás JM, 2009) (Figura 1.29).

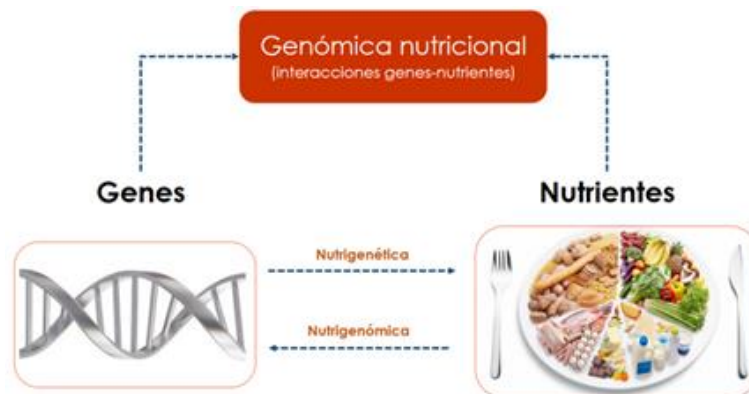


Figura 1.29 Representación del objetivo de estudio de la nutrigenética y la Nutrigenómica. Disponible en: <http://www.biocorelabs.com/2016/06/19/nutrigenomica/>

Como consecuencia de esta revolución tecnológica han aparecido nuevas “ómicas” que integran además de las vistas anteriormente, otras disciplinas como la transcriptómica, que permite cuantificar el nivel de expresión de genes, empleando técnicas que analizan miles de moléculas de mRNA al mismo tiempo o la proteómica, entre otras, que estudia a gran escala las proteínas, más en particular su estructura y función, identificando proteínas que permitieran diagnosticar una enfermedad o pronosticar la evolución de la misma (Panagiotou G y Nielsen J, 2009).

Numerosos estudios han indicado que una dieta rica en energía es el mayor contribuyente al desarrollo de la obesidad. Esta ingesta altamente energética se asocia con el consumo de una mayor cantidad de proteínas, carbohidratos y grasas. También se conoce que el riesgo de un incremento excesivo de peso puede ser prevenido mediante una intervención dietética y se ha visto, curiosamente, diferente respuesta al efecto de la composición o el tipo de dieta según las personas, confirmando la participación de un componente genético en el desarrollo de la obesidad. Todo ello evidencia la necesidad de conocer cómo influyen los nutrientes en la obesidad considerando las variaciones genéticas individuales (Doo M a y Kim Y, 2015).

El conocimiento de las interacciones gen-dieta nos permitiría emprender medidas preventivas para evitar el desarrollo de enfermedades crónicas realizando recomendaciones más personalizadas y exitosas (Corella D y Ordovás JM, 2014).

1.8 Epigenética de la obesidad

En los últimos años se han realizado importantes avances en la nueva disciplina denominada epigenética; disciplina que estudia los cambios reversibles y heredables en la estructura del ADN sin cambios en su secuencia. Estos cambios se encuentran implicados en la regulación de la transcripción génica y dependen de las condiciones externas (Heil et al, 2012; Guardiola M et al, 2015). La contribución de la información epigenética puede ser tan importante o más que la de las variantes genéticas (Herrera et al, 2011), y se está considerando como la disciplina más importante en la etiología de la obesidad, entre otras patologías (Corella D et al, 2016 (b)). Dentro de las modificaciones epigenéticas se encuentran la metilación del ADN, el código de histonas o los microRNAs.

Las histonas son proteínas de bajo peso molecular que participan en el empaquetamiento del ADN formando un octámero de histonas. Éstas, pueden ser

modificadas por diferentes procesos afectando a la estructura de la cromatina y, por tanto, a la regulación de la expresión génica, además de intervenir en la reparación del ADN dañado, replicación y recombinación del ADN y regulación epigenética (Lennartsson A y Ekwall K, 2009; Guardiola M et al, 2015).

La metilación del ADN se basa en la transmisión de un grupo metilo principalmente en las citosinas localizadas en los dinucleótidos CpG. Como norma general, la hipermetilación se asocia a represión transcripcional y la hipometilación a activación transcripcional (de Mello VD et al, 2013).

Recientemente, ARN no codificantes de pequeño tamaño, denominados microRNAs han surgido como reguladores de una amplia variedad de funciones metabólicas, además de intervenir en el proceso de envejecimiento y en la progresión de diversas enfermedades (Fernández-Hernando C et al, 2013; Rotllan N et al, 2016). Los miRNAs son ARNs cortos de cadena sencilla (20-25 nucleótidos), no codificantes, que tienen una importante función en la regulación génica y que actúan inhibiendo o desestabilizando la transcripción (Goedeke L et al, 2015). Los miRNAs maduros son generados mediante un miRNA primario (pri-miRNA) a través del procesamiento secuencial de las ribonucleasas DROSHA y DICER. Los miRNA controlan la expresión de sus genes diana mediante el emparejamiento de bases en las regiones 3'UTR del ARN mensajero (ARNm), resultando en la degradación o inhibición de sus ARNm diana (Fernández-Hernando C et al, 2013; Corella D et al, 2016 (b)).

Un solo miRNA puede regular la expresión de cientos de genes y la expresión de un gen puede ser regulada por múltiples miRNAs (Fernández-Hernando C et al, 2013). Se estima que los microRNAs podrían regular el 74-92% de la expresión génica (Corella D et al, 2016 (b)). Asimismo, los miRNA están involucrados en diversos mecanismos celulares o cascadas de señalización específicas, convirtiéndose en importantes regulares biológicos (Fernández-Hernando C et al, 2013).

Alteraciones epigenéticas pueden estar relacionadas con la progresión y desarrollo de diversas patologías (Brookes E y Shi Y, 2014), cuyas alteraciones pueden ser modulados por componentes de la dieta (Corella D et al, 2016 (b)). Por este motivo y debido a la importancia de los miRNAs en la etiología de la obesidad y fenotipos relacionados, la doctoranda realizó una estancia predoctoral en la Universidad de Yale (EEUU), en el grupo del Dr. Fernández-Hernando. Este grupo ha sido pionero en el estudio de miRNAs y su relevancia en las enfermedades cardiovasculares y otros fenotipos relacionados con la obesidad. Concretamente, este grupo ha identificado en los últimos años determinados miRNAs implicados

en el metabolismo lipídico o glucídico, como son el miR-144, miR-48^a o el miR-33 (Fernández-Hernando C et al, 2013; Ramirez et al, 2013; Goedeke et al, 2014; Goedeke et al, 2015). Por otra parte, el grupo al que pertenece la doctoranda en la Universidad de Valencia, ha demostrado que diversos SNPs pueden alterar la unión del miRNA creando o destruyendo un sitio diana. El alelo menor del rs13702 del gen LPL (lipoproteína lipasa) altera el sitio de unión del miR-410, dando como resultado una ganancia de su función, y consecuentemente, niveles de triglicéridos circulantes más bajos y concentraciones más elevados de c-HDL (Corella D et al, 2014).

El trabajo realizado en la estancia predoctoral durante este periodo de formación, ha llevado a valorar la importancia de los microRNAs en las enfermedades metabólicas, así como su interacción con la dieta en la obesidad y los fenotipos cardiovasculares relacionados, profundizando de este modo en el conocimiento de las clásicas interacciones gen-dieta que se han planteado desde el inicio de esta Tesis Doctoral.

1.9 Perspectiva de género

La Unión Europea incluyó en el artículo 15 del Reglamento de los programas de marco de investigación *Horizonte 2020*, una disposición relativa a la perspectiva de género, para lo cual se establece la integración de la perspectiva de género en investigación (Sánchez de Madariaga I y Ruiz-Cantero M, 2014).

La prevalencia de estos factores de riesgo de obesidad y de fenotipos relacionados, varía por diversos factores, y es el género (o su aproximación a través del análisis del sexo), uno de los factores más significativos.

Los factores biológicos específicos del sexo y los comportamientos relacionados con el género producen diferencias en el riesgo de enfermedades crónicas, como el sobrepeso y obesidad, hiperglucemia, tensión arterial e hiperlipemia (OMS, 2011). Por este motivo, es importante el análisis en las diferentes etapas de la vida, de los mecanismos biológicos específicos del sexo y los factores sociales de género (educación, acceso a alimentos saludables o ejercicio físico, etc.) que se combinan y afectan a la salud de las mujeres y los hombres (Figura 1.30).

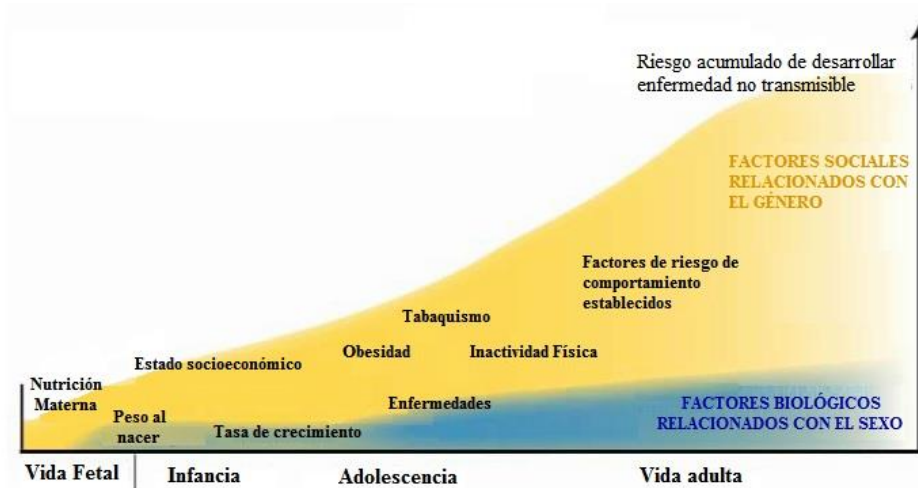


Figura 1.30 Factores de riesgo acumulados en el curso de la vida para enfermedades no transmisibles en relación al género y sexo. Modificado de Gendered Innovations Project.

Diversos estudios han mostrado la necesidad de diferenciar por sexo en el diseño metodológico y la interpretación de los resultados (Isensee J et al, 2007). Estudios de nutrigenómica muestran que los hombres y mujeres responden de forma distinta a dietas específicas a nivel celular, molecular y genético. Los estudios que incorporen tanto el análisis de sexo como de género podrían proporcionar información básica para intervenciones específicas (Gendered Innovations Project, 2013).

Por todo esto, en el presente estudio, se pretende analizar como punto de partida las diferencias de los distintos parámetros analizados según el sexo. Somos conscientes que hubiera sido más importantes analizar el constructo género en lugar de sexo, sin embargo, carecemos de las determinaciones de muchas variables necesarias para analizar el género en su dimensión global. Sin embargo, siguiendo las recomendaciones de la Unión Europea, aunque no podamos abordar esta perspectiva de género global, sí que se recomienda al menos realizar los análisis por sexo para explicitar las posibles diferencias, y siguiendo dicha recomendación, la hemos establecido como objetivo de nuestro trabajo.

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La obesidad y otras enfermedades asociadas son patologías complejas multifactoriales derivadas de la combinación de los factores genéticos, ambientales y sus interacciones. Dentro de estos factores genéticos se encuentran variaciones interindividuales en la secuencia del ADN, que pueden influir en la percepción de los sabores con su consecuente repercusión en la conducta alimentaria que se asocia a su vez, con fenotipos intermedios de obesidad.

Igualmente, diversos genes relacionados con el consumo de alimentos y bebidas pueden ocasionar diferencias en el patrón de consumo y del mismo modo, asociarse con la obesidad y parámetros relacionados.

Además, algunos genes candidatos implicados en numerosas funciones metabólicas pueden tener una contribución importante en la obesidad, tanto de forma aislada como interaccionando con otros genes. Sin embargo, estas asociaciones genéticas no son determinantes y estarán modulados por factores ambientales como el ejercicio físico, tabaco, dieta y sueño, pudiendo modificar la influencia genética. Además, en varias de las asociaciones e interacciones entre estos factores, podremos encontrar diferencias específicas por sexo que es necesario conocer.

Estas hipótesis se abordan a través de los siguientes objetivos específicos:

2.2 Objetivos

1. Analizar la influencia del sexo y de los principales factores ambientales como el ejercicio físico, tabaco, alcohol, la dieta y el sueño en el riesgo de obesidad a partir de un diseño de casos y controles en población mediterránea. Adicionalmente, valorar en estos

participantes, la influencia de dichas variables ambientales en otros parámetros relacionados con la obesidad (otras variables antropométricas, composición corporal, glucemia, concentraciones plasmáticas de lípidos y tensión arterial) en la muestra en su conjunto.

2. Conocer la variabilidad en la percepción de los sabores dulce, salado, amargo, ácido y umami en la población analizada, así como la variabilidad en las preferencias de consumo de los distintos alimentos y valorar qué factores están asociados con la percepción del sabor. Adicionalmente, pretendemos estudiar la asociación entre la percepción de los sabores, el consumo de alimentos y las preferencias alimentarias, así como las posibles consecuencias en fenotipos intermedios de obesidad.
3. Analizar la influencia de polimorfismos en genes receptores del sabor, rs713598 del TAS2R38 y rs35874116 del gen TAS1R2, así como otras variantes genéticas en SCNN1B (rs239345) y en el gen CD36 (rs1761667) en la percepción de los sabores, las preferencias alimentarias y el consumo de alimentos y la asociación que pueden mostrar con la obesidad y parámetros relacionados.
4. Estimar la asociación de polimorfismos en genes relacionados con el consumo de alimentos y bebidas como son el rs2472297 del gen CYP1A2 relacionado con el consumo de café, el rs4988235 del gen LCT con la ingesta de lácteos en la población del estudio OBENUTIC, y su posible asociación con factores relacionados con la obesidad. En el estudio PREDIMED, determinar la asociación entre polimorfismos en microRNAs, como el rs895819 en el pre-miR-27a, rs11614913 en el miRNA-196a2 y rs2292832 en el miRNA-149, con el consumo de alcohol y otros componentes de la dieta.
5. Determinar la influencia de polimorfismos en genes implicados en el ciclo circadiano, rs4580704 del gen CLOCK, rs1982350 del gen BMAL1 y rs10830963 del gen MTNR1B, con el patrón de sueño, consumo de alimentos, parámetros antropométricos, composición corporal y variables bioquímicas.
6. Evaluar las principales asociaciones entre polimorfismos en genes relacionados con la ingesta energética: rs9939609 del gen FTO,

rs17782313 del gen MC4R y genes relacionados con el metabolismo glucídico y lipídico; rs3802177 del gen SLC30A8, rs7903146 del gen TCF7L2, rs3812316 del gen MLXIPL y rs708272 del gen CETP, con la obesidad y parámetros relacionados con la misma.

7. Determinar si las asociaciones entre parámetros antropométricos y bioquímicos con determinadas variantes genéticas, están moduladas por factores ambientales debido a interacciones gen*ambiente con los polimorfismos analizados. Paralelamente, analizar las interacciones gen*gen que pueden modular o potenciar las asociaciones entre los polimorfismos en las variables de interés.
8. Analizar si existen diferencias según el sexo respecto a variables del estilo de vida, preferencias y percepción de sabor, asociación de polimorfismos con consumo de alimentos y fenotipos intermedios de obesidad y nivel de expresión génica.
9. Cuantificar, en una submuestra de población general mediterránea (estudio OBENUTICS), los niveles de expresión basal y a los 6 meses, de genes relacionados con la obesidad, gen FTO, genes relacionados con el sueño CLOCK, PER1 y VRK2 y genes relacionados con el metabolismo lipídico (CD36).
10. Evaluar los factores genéticos, clínicos y ambientales que determinan las diferencias en el nivel de expresión basal, así como describir los cambios en el nivel de expresión de forma longitudinal debido a variaciones en el peso corporal y factores asociados.

3.1 Introducción

Se han incluido participantes de tres estudios realizados en el departamento de medicina Preventiva y Salud Pública de la facultad de Medicina de Valencia.

El primero de ellos, el estudio OBENUTIC (Obesidad, Nutrición y Tecnologías de la Información y Comunicación), y el segundo, el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), ensayo multicéntrico de intervención dietética en pacientes de alto riesgo cardiovascular, cuyo objetivo es valorar los efectos de la dieta mediterránea en la prevención primaria de las enfermedades crónicas. En el estudio PREDIMED se han incluido los participantes en el nodo de Valencia (PREDIMED-Valencia). Y por último el estudio OBENUTICS (extensión del estudio OBENUTIC), en una submuestra de los últimos participantes reclutados que fueron invitados a participar en un seguimiento posterior.

3.2 Estudio OBENUTIC

3.2.1 Diseño del estudio

El estudio OBENUTIC es un estudio epidemiológico de casos y controles, sin emparejar ni por edad ni por sexo, de base poblacional, abierto en el tiempo, incluyendo adultos de ambos sexos. Los casos estaban constituidos, por personas obesas ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$) reclutadas de población general de la Comunidad Valenciana, reclutados en distintos orígenes (centros de salud, instituciones públicas y privadas, contacto en domicilios, etc.). Los controles, fueron individuos no obesos ($IMC < 30 \text{Kg/m}^2$), de la misma población de la que procedieron los casos.

Este estudio fue diseñado inicialmente como un estudio de casos y controles de obesidad con soporte informático interoperable que permitiera la automatización de los cuestionarios de recogida de información, fundamentalmente de los de cuestionarios alimentarios (Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas), con el objetivo de facilitar la recogida de información sobre dieta y su transformación en grupos de alimentos, nutrientes, micronutrientes, componentes no nutritivos y demás componentes de la dieta. Ya que el trabajo con este tipo de cuestionarios supone una labor tediosa en los estudios de epidemiología nutricional (Falomir Z et al, 2012).

3.2.2 Características de los participantes

La muestra total de participantes en el estudio OBENUTIC incluida en este estudio, estuvo formada por 1668 individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 80 años, de población general de la Comunidad Valenciana, que voluntariamente accedieron a participar. Del total, la doctoranda reclutó 633 participantes a lo largo de 2012 y 2017.

3.2.2.1. Criterios de inclusión

Hombres y mujeres mayores de 18 años residentes en la Comunidad Valencia que aceptasen participar en el estudio.

3.2.2.2 Criterios de exclusión

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

A todos los participantes se les informó del estudio y se le pidió su participación. Tras haber aceptado su colaboración, se comprobó si cumplían los

criterios de inclusión y no presentaban los de exclusión, y se les informó más detalladamente del objeto del estudio, de las exploraciones físicas y pruebas clínicas/genéticas que se les realizaría. Una vez habían dado su consentimiento por escrito, se les incluyó en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Valencia.

Los participantes fueron examinados en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Valencia. A cada paciente del estudio se le asignó un código de identificación que se utilizó en adelante para el tratamiento de los datos.

3.2.3 Recogida de datos

Se obtuvo información sobre variables sociodemográficas, antecedentes clínicos y familiares, enfermedad actual, preferencias alimentarias, consumo de alimentos y de estilo de vida (hábito tabáquico, ejercicio físico y dieta), así como datos antropométricos, presión arterial, datos bioquímicos y obtención de muestras biológicas para otros análisis posteriores incluidos los análisis genéticos.

3.2.3.1 Variables analizadas

Mediante una encuesta general se obtuvo información sobre variables sociodemográficas: edad, sexo, estado civil, nivel de estudios iniciados, y provincia de nacimiento. Además, de estas variables estructurales se obtuvo información sobre antecedentes clínicos familiares y personales, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, consumo de alimentos, adherencia a dieta mediterránea y otras variables como se detalla en los epígrafes siguientes:

3.2.3.1.1 Antecedentes clínicos personales y familiares

Se obtuvieron datos sobre los antecedentes familiares y personales en relación con enfermedades crónicas de interés para el estudio, hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad cardiovascular y obesidad, así como los tratamientos usados para su control y la opción abierta para que los participantes añadieran otro tipo de fármaco no incluido en el cuestionario.

En el caso de las mujeres, se les preguntó acerca del consumo de medicamentos hormonales (anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva).

3.2.3.1.2 Actividad Física

Para conocer la actividad física, se les preguntó acerca de ésta durante el desarrollo de su trabajo, y también el ejercicio físico en las horas de ocio.

Respecto a la primera, actividad física en el entorno de su actividad laboral, se estimó de forma subjetiva, en función de si consideraban que en el trabajo se desarrollaba una actividad física ligera, moderada o pesada.

La práctica de deporte o de algún tipo de ejercicio físico en tiempo de ocio, se valoró con dos preguntas dicotómicas (sí o no), una respecto al hábito de caminar al menos 20 minutos seguidos diariamente y otra acerca de la práctica de algún tipo de deporte, detallando el tipo de deporte o ejercicio físico, su frecuencia (días por semana) y tiempo (horas/día) que le dedicaban.

3.2.3.1.3 Consumo de tabaco

Se estudió el consumo de tabaco con una pregunta dicotómica (Sí/No). Posteriormente, se categorizó según los criterios de la OMS (OMS,2014 (b)):

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: Se refiere al consumo de productos de tabaco fumado todos los días, algunos días o casi todos los días.

Ex-fumador: Persona que en el pasado consumió algún producto de tabaco en forma regular, ya sea diaria u ocasionalmente, y que actualmente no fuma, independientemente del tiempo que haya transcurrido desde que dejó de fumar.

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

3.2.3.1.4 Consumo de bebidas alcohólicas

Se estudió el tipo de bebida, y su frecuencia de consumo entre semana y de fin de semana (que incluía viernes por la noche, sábados y domingos), con preguntas cerradas y cuantitativas sobre el tipo de bebida alcohólica.

Posteriormente, 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:

$$\text{Cantidad de alcohol} = \frac{\text{Volumen (cc)} \times \text{grados de alcohol} \times 0,8}{100}$$

100

A partir del cálculo de consumo de alcohol, se clasificó a los participantes en abstemios (0 gramos de alcohol al día), consumidores moderados de alcohol (<40g/día en hombres y <20 g/día en mujeres) y consumidores de riesgo (\geq 40g/día en hombres y \geq 20 g/día en mujeres) (Cuevas J et al, 2000). Para su comparación con otros estudios internacionales se utilizó adicionalmente la clasificación de tres categorías de consumo de alcohol más utilizada en el Estudio Framingham que utiliza límites más bajos tal como detallamos en el artículo publicado (Barragán et al, 2016).

3.2.3.1.5 Cuestionario de preferencias alimentarias

Se estudiaron tanto las preferencias alimentarias como la de los distintos sabores con un cuestionario que incluía los principales alimentos de la dieta española. También se preguntaba acerca de la preferencia sobre sabores (amargo, ácido, dulce, salado y picante). El participante tenía que calificar las preferencias individuales por los alimentos y sabores contenidos en el cuestionario, mediante una escala cuantitativa desde 0 a 3 (0=desagrado total, 1=poco agrado, 2=agrado moderado y 3=sabor favorito).

3.2.3.1.6 Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario (CFCA)

Para conocer el consumo de alimentos de los participantes de las tres poblaciones, se partió del cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos del estudio PREDIMED (Prevención mediante dieta Mediterránea),

validado en 2010 (Fernández-Ballart J et al, 2010) que recoge el promedio de consumo de alimentos y bebidas alcohólicas en el último año.

El cuestionario, inicialmente con 137-items y validado para población de las características de los participantes en el estudio PREDIMED, fue adaptado a los objetivos y la población del estudio OBENUTIC constando finalmente de 139 ítems. Este cuestionario se adaptó para su administración online en la plataforma OBENUTIC (www.obenutic.uji.es), plataforma diseñada específicamente para dar soporte informático al proyecto (Falomir et al, 2012).

La plataforma Web se estructuró en dos capas: la capa de servicios base o generales y la capa de proyectos para estudios epidemiológicos o nutrigenómicos. En la capa de servicios base, la plataforma Web aplica una estrategia de modularización de servicios y proyectos (permite el escalado de la plataforma sin tocar su base) en el marco de un conjunto de aplicaciones y servicios Web que usan el conocimiento almacenado en una Ontología denominada NutriGenOntology (NGO) (Figura 3.1). A su vez, la ontología está compuesta por dos ontologías especializadas: NuO (NutriOntología) representa el conocimiento de composición de alimentos en nutrientes y no nutrientes; OnR (OntoReceta) representa el conocimiento de las recetas con alimentos y su procedimiento de preparación. Ello permite procesar de manera electrónica tanto CFCAs como registros de dieta o recuerdos de 24 horas. Estos dos últimos son los más tediosos de informatizar cuando la información de consumo de alimentos a lo largo del día se ha recogido en formato papel.

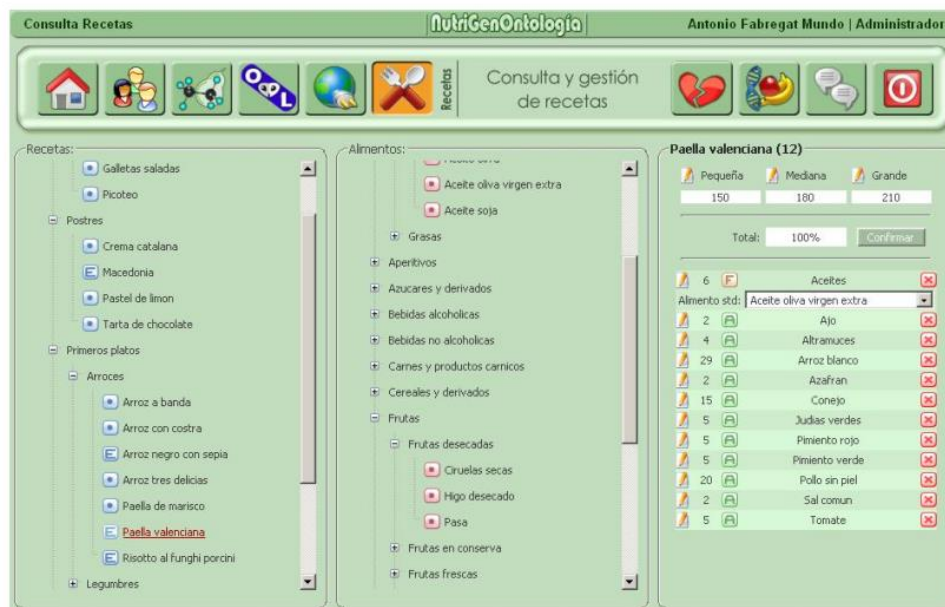


Figura 3.1 Captura de pantalla de la Web OBENUTIC mostrando las opciones para el procesamiento de datos.

La novedad que incorpora la ontología *OnR* contiene más de 100 recetas distintas. En cada receta (por ejemplo: café con leche, yogurt de frutas, tortilla de patatas, paella, etc.) se indican los alimentos que la componen, el tamaño de la ración en tipo de plato (pequeño, mediano, grande) si son alimentos sólidos o en volumen (cl o cup) si son alimentos líquidos, y el procedimiento de cocción (crudo, asado, cocido, hervido, etc.) Las recetas son conceptuales, es decir, inicialmente su composición de alimentos no es fija, sino que presentan una plantilla con alimentos por defecto que después se pueden instanciar con recetas finalistas variando o insertando alimentos según la descripción de la dieta seguida por los participantes en estudios (por ejemplo, el café con leche puede tener bastantes variantes de leche –entera, desnatada, semidesnatada, de soja, etc.-, de café –normal, torrefacto, descafeinado, etc.) y de edulcorante –azúcar blanco o morena, sacarosa, etc.) Lo mismo pasa con las porciones y sus tamaños. Por ello, OnR permite generar un número ilimitado de recetas finalistas a partir de recetas conceptuales (las 100 mencionadas anteriormente). Por todo ello, se ha propuesto el nombre de “*epireceta*” para el concepto de receta descrita (Arregui M et al, 2008).

Todo ello permite un procesado muy rápido y preciso de los registros o recuerdos de la dieta consumida y facilitan la recogida de información de consumo de alimentos (Figura 3.2). Esta opción la utilizamos para testar la validez del CFCA en población de las características de los participantes del estudio OBENUTIC. Para ello invitamos a 150 participantes voluntarios de población general de la comunidad Valenciana con características similares a los participantes del estudio OBENUTIC. Estos participantes tenían que facilitar datos de su dieta a lo largo de un año. Para ello, tenían que cumplimentar 3 recuerdos de 24 horas de los alimentos consumidos en tres días al azar cada 3 meses. Cumplimentaron el primer recuerdo de 24 horas al inicio del estudio y posteriormente cada 3 meses, otro recuerdo de 24 horas y al final de los tres últimos meses, cumplimentaron el CFCA. El CFCA está diseñado para recoger el promedio de consumo de alimentos en el último año. Con este diseño pretendíamos comparar el promedio de los alimentos consumidos al año a través de los recuerdos de 24 horas con el consumo de dicho período medido a través del CFCA. Estos recuerdos de 24 horas se recogieron en formato papel y se informatizaron en la plataforma utilizando la ontología correspondiente. El CFCA se recogió también en papel y se informatizó en la plataforma calculando la energía y nutrientes con las mismas tablas que en su validación inicial en el estudio PREDIMED.

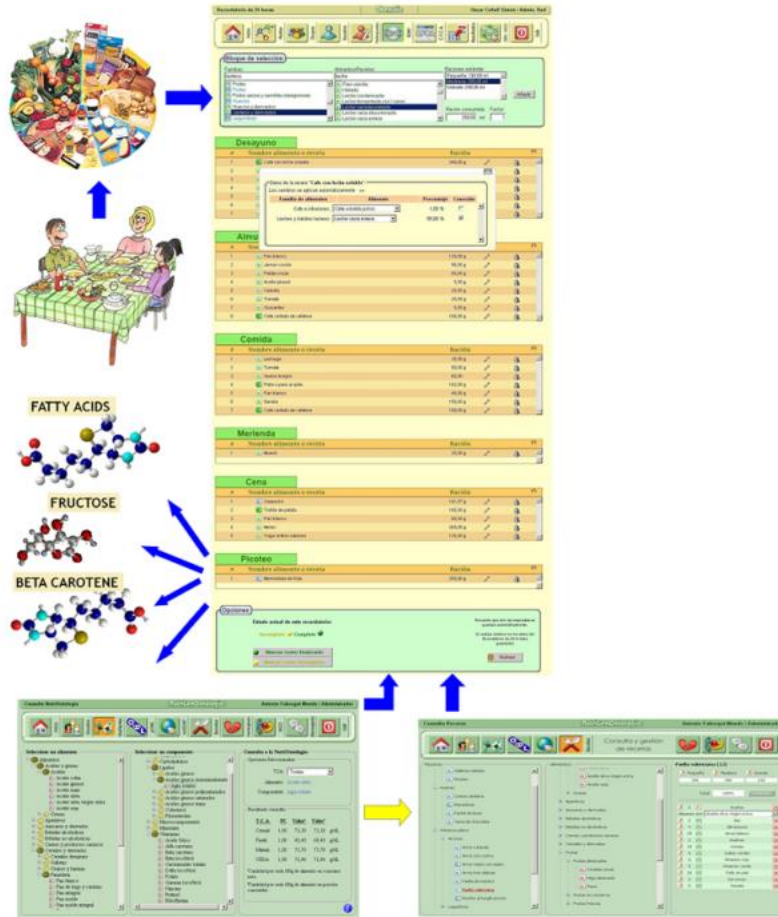


Figura 3.2 Plataforma OBENUTIC para la informatización de recuerdos de 24 horas.

Finalmente, completaron el estudio 143 participantes. En la Tabla 3.1, se presentan los coeficientes de correlación de Pearson entre la energía y cada macronutriente estimados según el promedio de los 3 recuerdos de 24 horas y el CFCA en los 143 participantes. Estos coeficientes son positivos y estadísticamente significativos para todos los nutrientes analizados e incluso de mayor magnitud que los obtenidos en la validación inicial del cuestionario en población de edad avanzada (Fernández-Ballart JD et al, 2010).

Tabla 3.1 Correlación entre la energía y macronutrientes según la estimación obtenida en los cuestionarios CFCA y recuerdo 24 horas.

	Energía CFCA	HC CFCA	Prot CFCA	AGt CFCA	AGM CFCA	AGP CFCA	AGS CFCA
Energía 24H	r=0,621 p<0,001						
HC 24H		r=0,507 p<0,001					
Prot 24H			r=0,512 p<0,001				
AGt 24H				r=0,423 p<0,001			
AGM 24H					r=0,372 p<0,001		
AGP 24H						r=0,386 p<0,001	
AGS 24H							r=0,645 p<0,001

CFCA: Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos; 24H: Recuerdo de 24 horas; HC: carbohidratos; Prot: proteínas; AGt: Ácidos Grasos totales; AGM: Ácidos Grasos Monoinsaturados; AGP: Ácidos Grasos Poliinsaturados; AGS: Ácidos Grasos Saturados.

La media de energía mediante el promedio de los tres recuerdos de 24 horas fue de 1975,3±477,6 kcal y de 2409,1±615,2 kcal en la estimación del CFCA. Como cabría esperar, mediante el CFCA se obtienen valores más elevados de energía aportada al día.

Una vez obtenidos estos datos de validación del CFCA en la población OBENUTIC, se procedió a administrar dicho cuestionario a todos los participantes. Aunque se disponía de la herramienta electrónica, todos los CFCA se recogieron en formato papel para minimizar las diferencias entre los que lo pudieran cumplimentar online y los que eligieran el formato papel.

La frecuencia del consumo incluía desde “nunca” hasta “más de una vez al día” con información de la frecuencia diaria, semanal o mensual durante el último año de consumo de un listado de alimentos agrupados en lácteos, cereales o féculas, verduras y hortalizas, legumbres, huevos, carnes, embutidos, pescados y mariscos, aceites y grasas, alimentos enlatados, frutas, frutos secos, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, dulces, pastelería y bollería industrial.

El cuestionario fue auto-cumplimentado y posteriormente revisado por las dietistas del estudio OBENUTIC, y la doctoranda en los últimos participantes reclutados, con el fin de resolver las preguntas en las que hubiera alguna duda y completar información.

3.2.3.1.7 Hábitos alimentarios

En otro apartado del cuestionario OBENUTIC, se podía obtener información sobre los hábitos alimentarios relacionados con su alimentación habitual: tipo de aceite que utilizan para cocinar o para las ensaladas, eliminación de la grasa de la carne antes de su consumo; preferencia del cocinado de los alimentos, realización de algún tipo de dieta, cambios en su forma de comer a lo largo de los últimos años, si consideraban que su alimentación era saludable; costumbre de picar entre las comidas, y si realizaban todas las comidas del día y según su criterio, cuál de ellas era la más importante.

3.2.3.1.8 Cuestionario de evaluación de Adherencia a la Dieta Mediterránea (ADM)

Para evaluar la ADM, en los participantes incluidos por la doctoranda (633 sujetos), se utilizó el cuestionario validado en población española (Schröder H et al, 2011). Consta de 14 ítems siendo los 14 puntos la adherencia óptima.

La puntuación se obtenía otorgando un punto a los alimentos considerados como característicos de la dieta mediterránea (aceite de oliva, vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, pescado y mariscos, carnes blancas en lugar de carnes rojas, salsas caseras hechas con tomate, ajo, cebolla y hierbas aromáticas, vino tinto).

Los ítems referentes al consumo de alimentos menos típicos de la dieta mediterránea o con un consumo superior a lo recomendado en ésta, se les asignó el valor 0 (Tabla 3.2).

Tabla 3.2 Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea (Schröder H et al, 2011).

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar	Sí = 1 punto
2. ¿Cuánto aceite de oliva consumo en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	4 o más cucharadas = 1 p
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día?(las	2 o + (una en ensalada o

guarniciones o acompañamientos = ½ ración) 1 ración = 200g.	crudas) = 1 p
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más al día = 1 p
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100-150 g)	menos de 1/día = 1 p
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g)	menos de 1/día = 1 p
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	menos de 1/día = 1 p
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?	7 o más vasos sem = 1p
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g)	3 o más a la semana = 1 p
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100-150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)	3 o más a la semana = 1 p
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana?	< 2 a la semana= 1 p
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g)	3 o más a la semana = 1 p
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100-150 g)	Sí = 1 punto
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más a la semana = 1 p

3.2.3.1.9 Cuestionario de hábitos alimentarios y estilo de vida

Así mismo, para conocer más profundamente, los factores que subyacen a su condición de obesidad (estilo de vida, grado de estrés que les produce su exceso de peso, condicionantes socioeconómicos, el ambiente, factores psicosociales, aspectos psicológicos, condicionantes sociales y familiares, motivación para realizar ejercicio físico, etc) y captar el discurso de los participantes, se realizó un estudio de investigación cualitativa con dos grupos de discusión individualizados por sexo.

La técnica cualitativa escogida para la realización de este estudio es el grupo de discusión, basado en una interacción grupal donde un número de personas dialoga en torno a los procesos y situaciones objeto de estudio (Sánchez-Moreno et al, 2008). Se incluyeron 8 individuos en cada grupo, 6 de los cuales cumplían el criterio de obesidad (Figura 3.3).



Figura 3.3 Representación de la realización del grupo de discusión en hombres (izquierda) y mujeres (derecha).

El reclutamiento de los participantes en los grupos se llevó a cabo a partir de los voluntarios incluidos en nuestro estudio, mediante contacto directo o telefónico

La sesión analizaba 9 aspectos, basados en una amplia revisión bibliográfica y en la experiencia clínica; salud, causas, hábitos de comida, ejercicio y sueño, creencia, estrés-ansiedad, motivación, control de peso y comentarios a añadir.

Un investigador externo formado en metodología cualitativa moderó los 2 grupos de discusión, que fueron diferenciados por sexo, en primer lugar, el de mujeres y posteriormente el de hombres. El moderador dirigió los grupos de discusión utilizando una guía de entrevista semi-estructurada con preguntas abiertas que contemplaban las distintas dimensiones del problema.

Antes de cada grupo de discusión, el moderador realizó las presentaciones y explicó el procedimiento y objetivo del estudio a los participantes. Cada grupo de discusión duró aproximadamente 90 minutos, con un descanso de 10 minutos.

Todo el proceso fue grabado y transcrito por la doctoranda. Las transcripciones fueron revisadas y discutidas por la doctoranda junto con las directoras de la tesis.

Una vez analizado el discurso de las dos sesiones se procedió a realizar el cuestionario de hábitos y estilo de vida, que incluyó todos los parámetros en que los participantes mostraron interés y manifestaron tener relevancia con la obesidad; horario y lugar de realización de las comidas, tiempo empleado en cada ingesta, hábitos y calidad del sueño, percepción y dificultades ante la dieta y la realización

de ejercicio físico, estrés, comidas compulsivas, satisfacción personal, problemas sociales, etc. Este cuestionario se administró a los últimos 330 pacientes reclutados por la doctoranda.

3.2.3.1.10 Estimación de nutrientes

A partir de los alimentos contenidos en el CFCA, y utilizando tablas españolas de composición de alimentos (Moreiras O et al 2013), que contenían el alimento estudiado, su porción comestible, la ración estándar y el contenido de nutrientes que correspondiera, se calculó la energía y nutrientes aportados. De este modo, se obtuvo para cada participante, la ingesta de kilocalorías (kcal) diarias, así como la proporción y la cantidad en gramos 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) para el total de los participantes OBENUTIC incluidos en este estudio.

3.2.3.2 Determinación de variables antropométricas, de composición corporal y tensión arterial

Para obtener las variables antropométricas, de composición corporal, y la tensión arterial, se citó a los pacientes a primera hora de la mañana y en ayunas, tanto a los individuos que participaban en el estudio transversal como los que realizaron el estudio prospectivo.

3.2.3.2.1 Variables antropométricas

3.2.3.2.1.1 Medición de la talla

Se obtuvo la altura de los participantes con un tallímetro estándar (Marca SECA Mod 220. GmbH & Co Germani), calibrado, incorporado a la báscula. El paciente debía estar de pie, descalzo, mirando al frente, con la cabeza en el plano de Frankfurt (Figura 3.4 (a)), pies juntos, piernas rectas y talones, nalgas y espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor, pero sin recargarse. Los brazos permanecían en los costados con las palmas dirigidas hacia los muslos (Figura 3.4 (b)). En esta posición, se desplaza el brazo móvil del estadiómetro hasta

contactar sobre la superficie de la cabeza, ejerciendo una suave presión para que el cabello no afecte a la medida y formando un ángulo recto con el brazo móvil del estadiómetro. La lectura se realizó de frente y se expresó la medida en centímetros (cm).

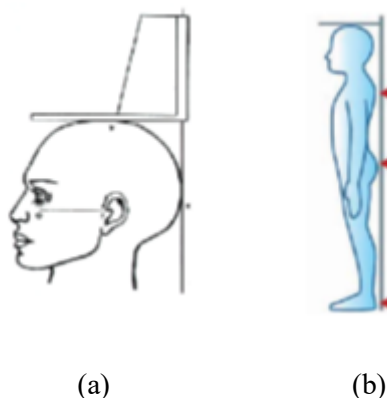


Figura 3.4 Posición del individuo en el plano de Frankfurt (a) y en la posición de medida (b).

3.2.3.2.1.2 Medida del perímetro de la cintura y cadera

Para la medida de la cintura y la cadera se utilizó una cinta métrica. El paciente debía estar con los brazos cruzados en el tórax y con el abdomen relajado. Se midió la cintura mínima, a la altura horizontal que se encuentra equidistante entre la última costilla y la cresta ilíaca (Figura 3.5 (a)). Para determinar la medida de la cadera se utilizó la misma técnica, pero localizando el trocánter mayor del fémur o hueso más prominente de la parte superior del muslo. La medición se realizó a este nivel rodeando con la cinta métrica las caderas y sin comprimir la piel (Figura 3.5 (b)) (ISAK, 2011).

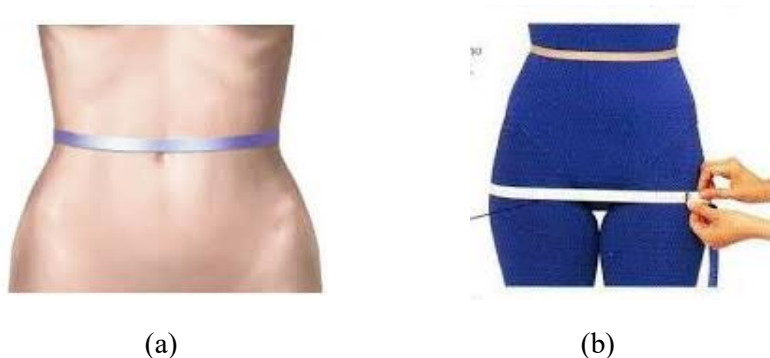


Figura 3.5 Determinación del perímetro de la cintura (a) y la cadera (b).

3.1.3.2.2 Medida del peso y de la composición corporal

Para obtener los datos acerca de la composición corporal se utilizó una báscula TANITA-BC-420-S (Tanita Corporation 1-14-2 Maeno-Cho, Habashi-ku Tokyo, Japón) (Figura 3.6), homologada en clase III CE, certificado directiva MDDEC, cuyo funcionamiento técnico se basa en la resistencia, bioimpedancia, las cuales se obtienen al hacer circular una corriente eléctrica de baja intensidad (800 uA y 50 kHz), en función del agua contenida en el tejido muscular (baja resistencia), o alta resistencia al encontrar tejido graso.

La prueba se realizaba, como el resto, a primera hora de la mañana, en ayunas y con la vejiga vacía, ya que la conductividad de la masa libre de grasa depende del contenido del agua.

El paciente, subía a la báscula con los pies desnudos que situaba sobre las placas metálicas. Tras introducir el peso estimado de la ropa y los datos de sexo, edad, altura y actividad física, se iniciaba el cálculo de los parámetros de composición corporal e imprimía un ticket con los siguientes datos: masa grasa (% y kg), exceso de grasa según características del paciente (0, 1 y 2), masa magra (kg), grasa visceral, contenido de agua (% y kg), masa muscular (kg), IMC, peso ideal (kg), gasto energético basal, edad metabólica.



Figura 3.6 Material utilizado para la valoración de la composición corporal (báscula TANITA-BC-420-S).

3.1.3.2.3 Medida de la tensión arterial

Para la medida de la tensión arterial se utilizó un esfigmomanómetro automático (OMRON HEM-705CP) calibrado. Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. (SEH-LELHA; <http://www.seh.lelha.org/>, 2005).

- El paciente debía permanecer sentado y en reposo durante 5-10 minutos antes de la medida y evitar el ejercicio físico previo, así como el consumo de cafeína o tabaco 30 minutos antes de la exploración.

- En el laboratorio donde se realizaban las pruebas había un ambiente tranquilo y confortable.

- Se utilizó el manguito de tamaño apropiado para asegurar la lectura exacta y la cámara del manguito rodeaba como mínimo el 80% del brazo.

- La determinación de la presión arterial se realizó con los brazos al descubierto y los codos apoyados en la mesa con el brazal a la altura del corazón.

- Se promediaron 2 o más lecturas separadas de 5 minutos. Si las dos medidas diferían más de 5 mmHg, se promediaban lecturas adicionales (hasta 4).

Según el informe de la Clasificación del Joint National Committee VI y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como HTA las cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y de presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en pacientes que no estén tomando medicación (JNC VI, 1997; WHO, 1999).

3.2.4 Manipulación de muestras biológicas y determinaciones bioquímicas

Al contactar con el paciente se le informaba de que debía asistir al lugar donde se realizaba el estudio tras un ayuno mínimo de 12 horas.

La propia doctoranda se encargó de realizar las extracciones de sangre periférica en todos los pacientes, en la primera visita y a los pacientes que participaron en el estudio prospectivo OBENUTICS (apartado 3.3) a los seis meses del inicio del estudio. Para las extracciones sanguíneas se siguieron los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2004). Además, todos los pacientes dispusieron de botes de recolección para recoger la primera orina de la mañana.

A cada paciente se le extrajeron aproximadamente 30 ml de sangre distribuida en 4 tubos K3E (con EDTA) de 4,5 ml, 1 tubo SST (con gel separador) de 10 ml, y un tubo de SST de 3 ml para realizar análisis bioquímico (glucemia, creatinina, ácido úrico, colesterol total, c-HDL y c-LDL), triglicéridos, enzimas hepáticas: GOT/AST, GPT/ALT y GGT y un hemograma completo) que se realizaron en el servicio de análisis clínicos del hospital Clínico Universitario de Valencia.

Uno de los tubos K3E se utilizó para la extracción de ADN de cada participante para posteriores análisis genéticos, y otro para la realización de análisis bioquímico. El resto de muestras fueron rápidamente procesadas siguiendo un protocolo estándar de fraccionamiento en alícuotas y conservadas a -80°C constituyendo así un banco de plasma, suero, sangre total y orina, para efectuar determinaciones posteriores de interés.

En el estudio longitudinal, OBENUTICS, además de las muestras biológicas nombradas, se realizó una extracción de ARN en la primera y última visita, para posteriores análisis de expresión génica. Además, en la última visita del estudio prospectivo se analizaron los valores bioquímicos, determinando los mismos parámetros de interés anteriormente nombrados.

Por otra parte, actualmente, se están realizando análisis en las muestras de los pacientes reclutados por la doctoranda en otros centros de investigación españoles, por lo que no dispone de resultados detallados por el momento. En primer lugar, se están analizando los niveles plasmáticos de metales mediante el instrumento ICP-MS (Agilent 7500, Agilent Technologies, Tokio, Japón) y, en segundo lugar, los niveles de metabolitos presentes en la orina determinados por espectroscopía de alta resolución mediante Resonancia Magnética Nuclear (Estándar Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG)).

3.2.5 Metodología para la preparación del test de sabores

3.2.5.1 Sabor amargo, PTC y PROP

Como se ha visto en el apartado 1.4, la percepción del sabor amargo es una característica variable que fue identificada hace más de 75 años a través de estudios realizados sobre respuestas individuales a la feniltiocarbamida (PTC) y al 6-n-propiltiouracilo (PROP). Estas sustancias no existen naturalmente en los alimentos, por ello son usados en estudios de percepción de sabores para analizar la relación entre la genética de los sabores y la percepción del sabor amargo.

Para el estudio de percepción del sabor amargo se utilizaron metodologías basadas en los estudios de Harris H, Kalmus H, 1949, Tepper BJ et al, 2001, Zhao L et al, 2003.

Se partió de disoluciones madre y se realizaron disoluciones a distintas concentraciones, basándonos en el cálculo de la molaridad para cada producto.

A partir de estas disoluciones se calcularon y prepararon las disoluciones hijas (Tabla 3.3).

Tabla 3.3 Disoluciones y símbolos utilizados para el sabor amargo.

	PTC (6,57mM)	PROP (2,937mM)
Disolución 1 (D₁):	5.6 mM	5.5 mM
Disolución 2 (D₂):	1.8 mM	1.74 mM
Disolución 3 (D₃):	0.56 mM	0.55 mM
Disolución 4 (D₄):	0.18 mM	0.174 mM
Disolución 5 (D₅):	0.056 mM	0.055 mM
Blanco:	Agua	Agua

Cada voluntario disponía de 5 tiras de PTC y 5 de PROP y una hoja con su identificación, donde él mismo anotaba la percepción de cada tira degustada. Las opciones de intensidad variaron desde: “Nada”, “Un poco”, “Moderado”, “Fuerte”, “Muy fuerte” y “Súper fuerte”.

3.2.5.2 Sabor dulce, salado, ácido y umami

La metodología usada para la preparación de estas diluciones se basó en el estudio de Qing Ying et al, 2009. Se prepararon las diluciones madre (D1) en matraces aforados estériles para los sabores dulce, umami, ácido y salado, y a partir de éstas, las siguientes diluciones a diferentes concentraciones en orden descendente (Tabla 3.2).

Preparación de las disoluciones madre:

Dulce: sacarosa (azúcar blanquilla 99,9% pureza) y agua destilada. PM: 342,29g/mol. La disolución madre se preparó a 0,4M.

Salado: sal común no yodada (NaCl) y agua destilada. PM:58,4g/mol. La disolución madre se preparó a 0,2M.

Ácido: ácido cítrico monohidrato disuelto en agua destilada. PM:210,14g/mol. La disolución madre se preparó a 0,034M.

Umami: L-ácido glutámico monopotásico (sales demonohidrato glutamato). PM: 203,23g. La disolución madre se preparó a 0,2M.

A partir de éstas soluciones madre se prepararon las diluciones que se muestras en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4 Disoluciones utilizadas para el sabor dulce, salado, ácido y umami.

DULCE (400 mM)	SALADO (200 mM)	ÁCIDO (34 mM)	UMAMI (200 mM)
D₁: 400 mM	D ₁ : 200 mM	D ₁ : 34 mM	D ₁ : 200 mM
D₂: 300 mM	D ₂ : 100 mM	D ₂ : 17 mM	D ₂ : 100 mM
D₃: 200 mM	D ₃ : 75 mM	D ₃ : 10 mM	D ₃ : 75 mM
D₄: 150 mM	D ₄ : 50 mM	D ₄ : 5 mM	D ₄ : 50 mM
D₅: 100 mM	D ₅ : 25 mM	D ₅ : 1 mM	D ₅ : 25 mM

Para que los pacientes probaran los distintos sabores, debían impregnar el algodón en cada solución y saborearlo unos segundos y entre cada solución debían beber agua. Una vez se percataban de la intensidad de sabor, lo anotaban en la hoja correspondiente, puntuándolo del 0 al 5.

3.3 Estudio OBENUTICS

A partir del estudio de casos y controles, OBENUTIC, se realizó el estudio OBENUTICS. Este estudio es una ampliación con un seguimiento de los últimos participantes reclutados, y una segunda visita de valoración a los 6 meses para detectar los cambios producidos en el peso y parámetros de composición corporal, así como los cambios de expresión génica hallados tras la temporalidad.

De los últimos participantes reclutados por la doctoranda, se invitó a participar a 130 individuos para las mediciones realizadas en esta Tesis, de los cuales, 102 accedieron. Además de la recogida de datos realizada en la visita basal (apartado 3.2.3), a los 6 meses del inicio del estudio, a esta submuestra, se le hizo las mismas determinaciones antropométricas, de composición corporal y tensión arterial descritas en el apartado 3.2.3.2, así como las determinaciones bioquímicas que figuran en el apartado 3.2.4.

Al mismo tiempo, se les facilitó durante la visita de seguimiento, un cuestionario para valorar posibles cambios durante su participación en el estudio respecto a su situación laboral, patologías, hábito tabáquico, ejercicio físico, horas

de sueño, ingesta de alcohol, consumo de alimentos y distintos hábitos relacionados con la alimentación.

3.4 Estudio PREDIMED

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) es un ensayo prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, simple ciego y controlado de intervención para proporcionar el máximo nivel de evidencia científica sobre los efectos beneficiosos de una dieta tipo mediterránea en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular llevado a cabo en varias comunidades autónomas (Estruch R., et al., 2006).

3.4.1 Diseño del estudio

En el estudio PREDIMED, se reclutaron pacientes con alto riesgo cardiovascular, sin ningún evento cardiovascular al inicio del mismo, en diferentes comunidades autónomas españolas.

Se formaron, aleatoriamente tres grupos de intervención nutricional: dos de ellos con intervención con Dieta Mediterránea, uno suplementado con aceite de oliva virgen extra (1 litro a la semana por participante) y otro suplementado con frutos secos (30 g al día de nueces y almendras/participante) y un tercer grupo con una intervención nutricional basada en una dieta baja en grasa según las recomendaciones tradicionales de la *American Heart Association* (AHA) (Krauss RM et al, 2000).

El reclutamiento se hizo a través de centros de atención primaria y el nodo de Valencia incorporó 1007 participantes de ambos sexos. Aunque el ensayo PREDIMED es un ensayo prospectivo en nuestro trabajo de tesis se ha realizado un diseño transversal con los participantes del nodo de Valencia.

A través de un cuestionario general, se recopilaron variables demográficas, de estilo de vida y antecedentes clínicos. La información sobre consumo de alimentos y la ADM se consiguió a través del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y con el cuestionario de ADM (Schröder H et al, 2011) respectivamente.

Además, también con las mismas técnicas e instrumentos incluidos en este trabajo, se obtuvieron datos relacionados con la presión arterial, determinación de datos antropométricos como altura, peso, cintura y cadera, así como muestras biológicas, para la determinación de variables genéticas y bioquímicas.

3.4.2 Características de los participantes

3.4.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron en este trabajo de investigación todos los hombres con edades comprendidas entre 55 y 80 años de edad y mujeres entre 60 y 80 años, sin enfermedad cardiovascular previa documentada (cardiopatía isquémica, angina de pecho o infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (ACV) o vasculopatía periférica) y que además presentaban

Diabetes Mellitus tipo 2: Paciente tratado con insulina o hipoglucemiantes orales; glicemia basal > 126 mg/dl, o glicemia casual > 200 mg/dl con síntomas de DMT2 o un Test de Tolerancia Oral a la Glucosa con glicemias > 200 mg/dl en dos determinaciones.

o reunían tres o más de los siguientes factores:

- **Tabaquismo:** Fumadores de más de 1 cigarrillo al día. A efectos de criterio de inclusión en este estudio se consideran como fumadores aquellas personas que hubieran dejado de fumar en el último año.
- **Hipertensión arterial:** sujetos con presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mm Hg sin tratamiento o aquéllos que seguían tratamiento hipotensor independientemente de sus cifras tensionales.
- **Hipercolesterolemia:** sujetos con cifras de LDL-colesterol superior a 160 mg/dl sin tratamiento o aquellos que con un tratamiento hipolipemiente independientemente de sus cifras de LDL-colesterol.
- **Cifras de HDL-colesterol** superiores a 40 mg/dl, con o sin tratamiento hipolipemiente. En caso de HDL-colesterol superior a 60 mg/dl, se restaba uno al número total de FR vascular.
- **Sobrepeso u Obesidad:** IMC superior a 25 kg/m².

- **Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz:** familiares de primer orden varones menores de 55 años o mujeres menores de 65 años.

3.4.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos sujetos que no cumplieron con los requisitos del protocolo o que presentaron alguno de los siguientes criterios:

- Dificultad para cambiar los hábitos alimentarios
- Baja probabilidad de realizar cambios dietéticos, según el modelo de estados de cambio de Prochaska et al (1983).
- Imposibilidad de seguir una DM controlada (incluidos los motivos religiosos) o de poder masticar o tragar los alimentos (por ejemplo, dificultad para consumir FS).
- Pacientes institucionalizados, que no realizan una vida autónoma o no pudieran mantenerse en pie.
- Pacientes sin residencia fija en los últimos años o con imposibilidad de poder atender a los controles semestrales.
- Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a algún componente del aceite de oliva o de las nueces.
- Enfermedad médica grave que limitara su capacidad de participación en un estudio de intervención dietética (enfermedades gastrointestinales con intolerancia a las grasas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas descompensadas, tumorales) o que se supusieran una esperanza de vida inferior a 1 año. Los pacientes con patología inflamatoria aguda, como neumonía, podían participar en el estudio si habían transcurrido 3 meses a la curación de su enfermedad.
- Pacientes con un IMC superior a 35 kg/m².
- Enfermos inmunodeprimidos o con infección por el VIH.
- Enfermos alcohólicos crónicos o adictos a drogas.

- Pacientes que han recibido fármacos en fase de investigación durante.

Todos los participantes tenían derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello les supusiera perjuicio alguno. Los investigadores podían retirar a un sujeto del estudio si consideraban que era necesario por cualquier motivo, como reacciones adversas o incumplimiento del protocolo.

3.4.3 Recogida de datos

La obtención de variables demográficas socio-económicas, de estilo de vida, antropométricas, clínicas, bioquímicas, así como la obtención de muestras biológicas se realizó en el centro de atención primaria.

En la visita inicial se asignó, de manera aleatoria, cada participante a uno de los tres grupos de intervención nutricional (dos con Dieta Mediterránea y uno con dieta baja en grasa). A los dos grupos de Dieta Mediterránea, además de la educación nutricional adecuada para realizar esta dieta, se les proporcionó aceite de oliva virgen extra o frutos secos según el grupo correspondiente, para facilitar el cumplimiento de estas recomendaciones. El proceso comenzaba con la citación del paciente en el centro de salud para la primera intervención. Se realizaba la extracción de sangre y obtención de las medidas antropométricas por la enfermera y, a continuación, se procedía a la entrevista con la dietista la cual se encarga de la administración de los cuestionarios correspondientes.

3.4.3.1 Recogida de datos mediante cuestionarios.

Los cuestionarios utilizados para recoger las variables de interés fueron: cuestionario de inclusión, cuestionario general, cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), cuestionario de ADM y cuestionario de actividad física.

3.4.3.1.1 Cuestionario de inclusión

Mediante este cuestionario se comprobaba si el participante cumplía los criterios de inclusión y, además, no presentaba ningún motivo de exclusión,

mediante preguntas a partir de las cuales se podía valorar la capacidad del participante para adherirse al estudio. Por otro lado, incluía preguntas relacionadas con todos los factores de inclusión, edad, sexo, DMT2, niveles de colesterol, presión arterial, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, tabaquismo y sobrepeso u obesidad.

3.4.3.1.2 Cuestionario general

Este cuestionario recoge datos demográficos y socio-económicos de los participantes, como son lugar de nacimiento, estado civil, grado de escolarización y situación laboral. También incluía antecedentes familiares de enfermedades tales como CI, hipercolesterolemia, HTA y cáncer, así como consumo de alcohol, a enfermedades sufridas y medicaciones recibidas, especialmente aspirina, antiinflamatorios, tranquilizantes, vitaminas o minerales, medicamentos para el corazón, antihipertensivos, fármacos hipolipemiantes, insulina, antidiabéticos orales y tratamiento hormonal. Por otro lado, contenía dos ítems relacionados con la última ingesta de AOV y la última ingesta de bebida alcohólica o vino.

3.4.3.1.3 Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario

El objetivo de este cuestionario es calcular la frecuencia de consumo de alimentos en un año. Está compuesto por 137 preguntas y corresponde al cuestionario validado anteriormente mencionado (Fernández-Ballart J et al, 2010).

Respecto a la frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas, se determinó el consumo de vino tinto, vino tinto joven, rosa joven, vino blanco, cava, cervezas y destilados, incluidos el whisky, ginebra, ron, vodka y licores, de los cuales se les solicitó una medida de consumo típico de nuestro país (Fernández-Ballart JD et al, 2010).

El coeficiente de correlación intraclase entre la ingesta de alcohol de la FFQ y repetida DR fue de 0,40-0,84 (Fernández-Ballart et al, 2010). Este alto valor de coeficiente de correlación nos permite concluir que las mediciones FFQ tienen buena reproducibilidad y una validez relativa

Se calculó la ingesta de alcohol (g/día) multiplicando la cantidad de la bebida (ml) por la graduación alcohólica (% de alcohol) por su densidad 0,80 para transformar los volúmenes de alcohol en peso. El resultado es la cantidad de alcohol consumida por cada individuo en g/día.

Una vez calculada la cantidad de alcohol consumida (g/día) como media anual, para cada individuo y tipo de bebida alcohólica, se llevó a cabo una clasificación de los bebedores, en función de la cantidad y frecuencia de alcohol ingerido. A pesar de que existen varios puntos de corte para clasificar la ingesta de alcohol, se utilizaron criterios de consumo internacionales (Pearson TA, 1996; Corella D et al, 2001; Bergmann MM et al, 2013). En la tabla 3.5 se muestra la clasificación de los participantes según su consumo de alcohol por sexo. Estas cantidades de gramos corresponde a una bebida al día para las mujeres, y dos bebidas/día para los hombres, para así, facilitar la interpretación de las categorías de alcohol en gramos (Pearson TA, 1996; Corella D et al, 2001; Sieri S et al, 2009; Corella D et al, 2010; Bergmann MM et al, 2013).

Tabla 3.5 Clasificación de los individuos según el consumo de alcohol.

	Hombres	Mujeres
Abstemio	0 g/día	0 g/día
Ingesta moderada	≤ 26,4 g/día	≤13,2 g/día
Alta Ingesta	>26,4 g/día	>13,2 g/día

3.4.3.1.4 Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea de 14 puntos

Es un cuestionario que evalúa el grado de cumplimiento de la Dieta Mediterránea mediante 14 puntos, tal y como se ha visto en el apartado 3.2.5 de recogida de datos (Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea) del estudio OBENUTIC.

3.4.3.1.5 Cuestionario de Actividad Física

La evaluación del nivel de actividad física de cada participante se realizó mediante la adaptación española del Cuestionario de Actividad Física durante el

Tiempo Libre de Minnesota (CAFTLM), el cual ha sido validado (Elosua R et al, 1994).

Incluye las actividades físicas realizadas en el último mes y en el último año, y el tiempo de práctica de cada una de ellas.

Con los datos de este cuestionario se clasificaron los participantes en sedentarios y no sedentarios siguiendo recomendaciones realizadas por la American College of Sport Medicine y la AHA para mayores de 65 años o para adultos entre 50 y 64 años con condiciones crónicas clínicamente relevantes. Puesto que se trata de individuos de avanzada edad en las actividades de moderada intensidad se incluyen actividades como pasear o caminar deprisa, ejercicio en casa y, fueron consideradas actividades de alta intensidad ejercicios como nadar, trotar, aeróbic, aquagym, andar campo a través, cavar en el huerto, ir en bicicleta (Nelson ME et al, 2007).

3.4.3.2. Variables antropométricas

Los datos antropométricos se encuentran integrados en el cuestionario general en el apartado de exploración física. En él, se recogen la talla, el peso, perímetro de la cintura y cadera, así como la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca.

El protocolo para la realización de las medidas anteriormente nombradas se encuentra en el apartado 3.1.6.

3.4.4 Manipulación de muestras biológicas y determinaciones bioquímicas

3.4.4.1. Obtención de muestras biológicas

De forma similar al estudio OBENUTIC, cuando se contactaba con el participante se le informaba de que debía realizar un ayuno mínimo de 12 horas el día de la cita, y llevar una muestra de la primera orina de la mañana en recipientes adecuados y esterilizados.

Una vez en departamento, se procedía a la extracción de sangre venosa periférica por el personal cualificado. El volumen de sangre extraído se distribuyó en 4 tubos K3E con EDTA de 4,5, 1 tubo 9NC con citrato de 4,5 ml y 3 tubos SST de 4 ml con gel separador.

Una vez extraídos los tubos se guardaron en una nevera portátil para su transporte al laboratorio de la Facultad de Medicina para su procesado. Uno de los tubos K3E con EDTA se reservó para la extracción de ADN y posteriores análisis genéticos y un tubo SST con gel separados para la realización del análisis bioquímico. El resto de tubos se utilizaron para el fraccionamiento de alícuotas siguiendo el protocolo estándar. Uno de los tubos K3E permaneció en frío constantemente y uno de los tubos SST protegido de la luz. Posteriormente se almacenaron a -80°C, constituyendo un banco de plasma, suero, orina y leucocitos para futuras determinaciones de interés.

3.4.4.2 Análisis bioquímico

A partir del análisis bioquímico se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de glucosa, CT, c-HDL, c-LDL y TG.

Las determinaciones del nodo de Valencia se llevaron a cabo en el laboratorio bioquímico de la Clínica Quirón de Valencia.

La determinación del CT, c-HDL y TG se realizó por métodos enzimáticos en un analizador Beckman CX-7.

La glucemia se determinó por método enzimático de adaptación de deshidrogenasa de la hexoquinasa-glucosa 6 fosfato.

El c-LDL se obtuvo mediante la aplicación de la fórmula de Friedwald WT et al, (1972) válida siempre que la trigliceridemia no exceda los 300 mg/dl. Para calcularlo en mg/dl la fórmula es:

$$LDL\ coolesterol = Colesterol\ total - (HDL\ coolesterol + \underline{Triglicéridos})$$

3.5 Determinaciones bioquímicas a partir de muestras biológicas

En los tres estudios vistos en esta tesis doctoral, se precisó de una serie de aparatos, equipos y reactivos proporcionados por diferentes casas comerciales dedicadas al área de la biología molecular. A continuación, se detalla el material, equipos y aparatos, y casas comerciales utilizados en estos trabajos.

3.5.1 Casas comerciales

Applied Biosystems, Foster City, CA, Estados Unidos.

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

Eppendorf, Hamburgo, Alemania

Gibco BRL - Life Technologies, Paisley, Escocia.

Heraeus Sepatech, Osterode, Alemania.

Illumina Inc, San Diego, CA, Estados Unidos

Merck, Darmstadt, Alemania.

Millipore Corporation, Bedford, MA, Estados Unidos.

Mitsubishi Electric Corporation, Tokyo, Japon.

MoBio Laboratorios, Inc

Nirco SA, Móstoles, Madrid, España

Panreac, Barcelona, España.

Promega Corporation, Madison, WI, Estados Unidos.

Promega Biotech Ibérica S.L., Madrid, España.

Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania.

Sequenom, Inc. San Diego, CA, Estados Unidos.

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

Soria Genlab SA, Valdemoro, Madrid, España.

Zymo Research Corporation, Irvine, CA, Estados Unidos.

3.5.2 Aparatos y equipos

El análisis de parámetros bioquímicos como el colesterol, c-HDL, triglicéridos y glucosa se realizaron en un analizador Beckman CX-7. Estos análisis se realizaron en el laboratorio de bioquímica de la Clínica Quirón de Valencia. Se han realizado pruebas con muestras duplicadas para testar los resultados obtenidos en el laboratorio.

Para la extracción de ADN mediante técnica automatizada se utilizó el robot MagNa Pure Compact Instrument de Roche y el robot Maxwell® 16 Instrument de Promega.

Para el análisis mediante fluorescencia con sondas TaqMan se utilizó el sistema Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR.

La determinación de la pureza del ARN fue evaluada mediante un Bioanalizar Agilent 2100.

Para la medición de la grasa corporal se utilizó la TANITA-BC-420-S.

El resto de aparatos (centrifugas de mesas, estufas, baños, pipetas monocanales y multicanales) fueron lo normales en un laboratorio de biología molecular.

3.5.3 Material para la obtención de muestras y su almacenamiento

El material necesario para la obtención de las muestras y su almacenamiento es el siguiente:

- Tubos de extracción sangre (BD Vacutainer Systems): a) Tubo cristal 4,5 mL con EDTA como aditivo (tapa violeta) (REF 367654), destinado a conseguir plasma-EDTA, ADN, ARN (estudio OBENUTIC) e interfase celular (buffy coat); b) Tubo cristal 4,5 mL con citrato como aditivo (tapa azul) (REF 367704), destinado a conseguir plasma-citrato y interfase celular (buffy coat); c) Tubo cristal 4 mL con gel (tapa amarilla) (REF

367783), destinado a conseguir suero; d) Equipos y agujas (BD Vacutainer Systems).

- Contenedor orina 100 mL (Soria Genlab SA), para recolección de orina reciente.
- Viales de 650 μ L (NIRCO SA, REF 915530) en el estudio PREDIMED, y tubos eppendorfs de diferentes colores para las muestras de OBENUTIC (Eppendorf PhysioCare Concept®): a) “rojo” para el plasma-EDTA; b) “amarillo” para el suero; c) “transparente” para orina.
- Tapones de colores para los criotubos (NIRCO SA), según los códigos: a) “rojo” para el plasma-EDTA (NIRCO SA, ref 915410); b) “azul” para el plasma-citrato (NIRCO SA, ref 915470); c) “amarillo” para el suero (NIRCO SA, ref 915400); d) “blanco” para buffy-coat (NIRCO SA, ref 915480); e) “verde” para plasma-EDTA refrigerado (NIRCO SA, ref 915460); f) “transparente” para orina (NIRCO SA, ref 915490).
- Criocajas contenedores de criotubos GLW 2mL para 81 tubos, ref B50
- Pipetas Gilson 1000 μ L, Pasteur, puntas pipetas, y demás fungibles.

3.6 Aislamiento de ADN y análisis genético

Todos los procesos y análisis mostrados en este apartado fueron realizados en el laboratorio del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Valencia, bajo condiciones óptimas y en salas distintas para impedir la contaminación de las muestras.

3.6.1. Reactivos para el análisis genético

Extracción de ADN:

Preferentemente, se utilizó como método automatizado para la extracción de ADN el basado en la separación magnética, empleando el kit MagnaPure Compact Nucleic Acid Isolation kit (Roche diagnostics, GmbH, Mannheim,

Germany) para la extracción con el robot MagNa Pure Compact de Roche (Figura 3.7).



Figura 3.7 Robot para la extracción de ADN automático, MagNa Pure Compact de Roche.

Genotipado mediante la técnica de fluorescencia con sondas Taqman

Se utilizó la plataforma 7900HT Fast Real-Time PCR. Para amplificar el ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa se utilizó una máster mix estándar, la *Taqman Genotyping Master Mix*.

Junto con esta mix se utiliza la solución *TaqMan SNP Genotyping Assay*, que contiene la pareja de cebadores de la reacción de amplificación y las sondas TaqMan específicas para cada uno de los alelos del polimorfismo a estudiar. Ambos reactivos son diseñados por Applied Biosystems.

3.6.2. Análisis de polimorfismos en genes candidatos

Para la realización del estudio genético se realizó la extracción del ADN por un método manual y dos métodos automáticos. En el caso del estudio OBENUTIC solamente se utilizó el método manual.

La extracción de ADN se obtuvo a partir de sangre fresca en el caso de OBENUTIC y PREDIMED, y de buffy-coat conservado a -80° solo en PREDIMED. Posteriormente se seleccionaron polimorfismos mediante bibliografía y estudios anteriores que se consideraron junto con las directoras de la tesis de interés en este estudio.

Los polimorfismos de los genes analizados en la población OBENUTIC fueron: TAS2R38, TAS1R2, SCNN1B, CD36, CYP1A2, MCM6 (LCT), CLOCK, BMAL1, MTNR1B, FTO, MC4R, SLC30A8, TCF7L2, MLXIPL y CETP. En el estudio PREDIMED se analizó el Pre-mir-27a rs895819, miRNA-196a2 y miRNA-149.

3.6.3 Análisis de polimorfismos en genes candidatos

Para el análisis de polimorfismos se emplearon dos métodos. En el estudio OBENUTIC, se utilizaron las sondas Taqman fluorescentes y para el estudio PREDIMED, la técnicas estándar de HumanOmniExpress Illumina BeadChip.

El análisis de genotipado mediante reacción de PCR a tiempo real se realizó utilizando sondas Taqman fluorescentes específicas para cada alelo del SNP (*single nucleotide polymorphism*), discriminando genotipos gracias a la actividad 5' nucleasa de la Taq polimerasa mediante la generación de señales fluorescentes.

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' ó *reporter* (FAM_{TM}, o VIC_{TM}) y otro unido en el extremo 3' ó *quencher* (NFQ). Cuando la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el *reporter* es absorbida por el *quencher* mediante un proceso conocido como FRET (transferencia de energía de resonancia 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 el secuenciador. La separación de la sonda del ADN posibilita que el proceso de extensión del primer continúe hasta el final. Este proceso se repite en cada ciclo, 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 (FAM_{TM} o VIC_{TM}), y otra sonda con la secuencia que correspondería al alelo X (FAM_{TM} o VIC_{TM}). Cada sonda se unirá de manera específica a su secuencia complementaria, y al unirse será cuando la polimerasa separe el *reporter* del *quencher* y la fluorescencia que se emite será específica de la secuencia a la que era complementaria (Figura 3.8).

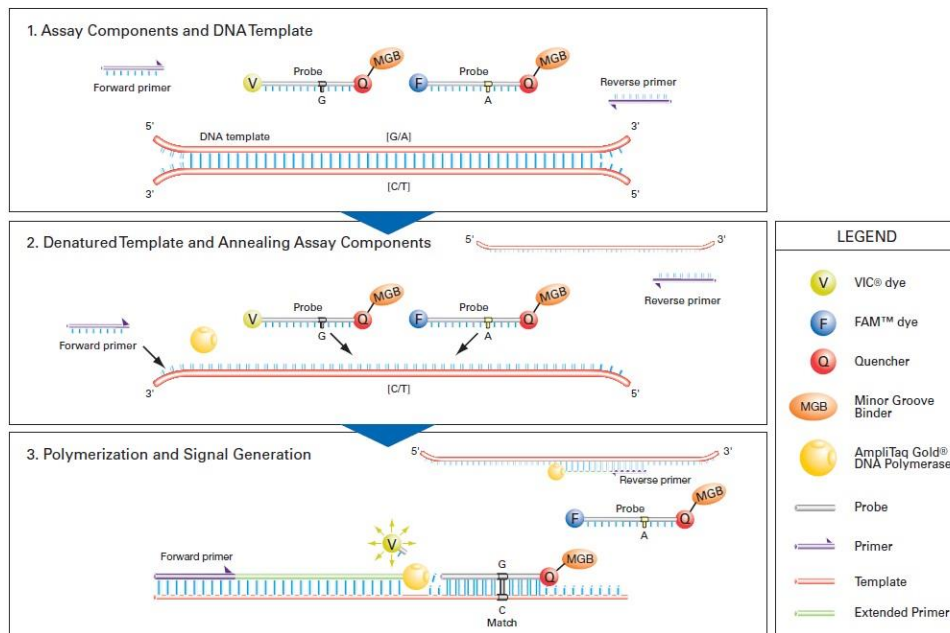


Figura 3.8 Imagen del mecanismo de funcionamiento del sistema Taqman. Modificado de Taqman SNP Genotyping Assay Protocol.

Para la determinación del genotipo a través del análisis de fluorescencia se utilizó la plataforma 7900HT Fast Real-Time PCR de Applied Biosystems.

Esta plataforma permite la detección cuantitativa de secuencias de ácidos nucleicos usando una lectura de fluorescencia a tiempo final, permitiendo la determinación del genotipo por discriminación alélica (Figura 3.9).

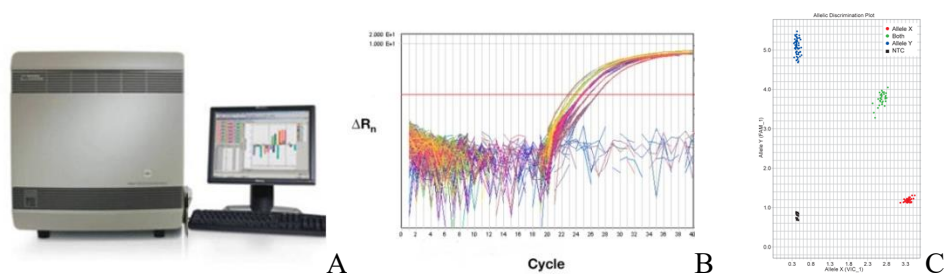


Figura 3.9 Plataforma de 7900HT Fast Real-Time PCR (A). Gráfico proporcionado por el programa SDS 2.3 para la detección cuantitativa en la PCR (B) y para la detección cuantitativa de la discriminación alélica (C).

Mediante esta técnica se analizaron los polimorfismos de los genes estudiados en el estudio OBENUTIC: TAS2R38, TAS1R2, SCNN1B, CD36, CYP1A2, MCM6 (LCT), CLOCK, BMAL1, MTNR1B, FTO, MC4R, SLC30A8, TCF7L2, MLXIPL y CETP.

Para cada polimorfismo se utilizaron las soluciones prediseñadas de *Applied Biosystem*, *TaqMan SNP Genotyping Assay*, que presentan la pareja de cebadores para cada reacción de amplificación y las sondas TaqMan específicas para cada polimorfismo. A continuación, se indican las *TaqMan SNP Genotyping Assay* para cada uno (Tabla 3.6).

Tabla 3.6 Referencias de los ensayos de Applied Biosystems para cada polimorfismo genotipado.

Gen/Polimorfismo	SNP Genotyping Assay Mix
TAS2R38 rs713598	C__8876467_10
TAS1R2 rs35874116	C____55646_20
SCNN1B rs239345	C__2387896_30
CD36 rs1761667	C__8314999_10
CYP1A rs2472297	C__11773054_10
MCM6/LCT rs4988235	C__2104745_10
CLOCK rs713598	C__8876467_10

BMAL1 rs1982350	C__2160480_10
MTNR1B rs10830963	C__3256858_10
FTO rs9939609	C_30090620_10
MC4R rs17782313	C_32667060_10
SLC30A8 rs3802177	C___357887_10
TCF7L2 rs7903146	C_29347861_10
MLXIPL rs3812316	C__2632498_10
CETP rs708272	C__9615318_10

La mezcla para la realización de la PCR a tiempo real se prepara para el desarrollo del protocolo estándar propuesto por Applied Biosystems, para un volumen final de reacción de 5 μ L por muestra. La mezcla de la reacción está formada por: 2,5 μ L de *TaqMan Genotyping Master Mix (2x)*, 0,125 μ L *TaqMan SNP Genotyping Assay* y 1,875 μ L de agua bidestilada. Las reacciones se llevan a cabo en una placa de 384 pocillos (Microamp® Optical 384-well Reaction Plate, Applied Biosystems). Una vez cargada toda la placa se cubre con un adhesivo y se coloca en el bloque térmico del sistema de detección Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR. Las condiciones de PCR se muestran en la tabla 3.7.

Tabla 3.7 Condiciones para la amplificación estándar en la plataforma Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR.

Nº Ciclos	Etapas	Condiciones
1x	Desnaturalización inicial	10 minutos a 95°
40x	Desnaturalización	15 segundos a 92°
	Hibridación/Extensión	1 minuto a 60°

Tras la amplificación se realiza la discriminación alélica mediante el software SDS 2.3 de la plataforma. Con esta herramienta se clasifican las muestras según la fluorescencia que detecta de la siguiente manera (Figura 3.10):

- Homocigoto alelo X: sólo existe fluorescencia VIC
- Homocigoto alelo Y: sólo existe fluorescencia FAM
- Heterocigoto: existen ambas fluorescencias VIC y FAM.

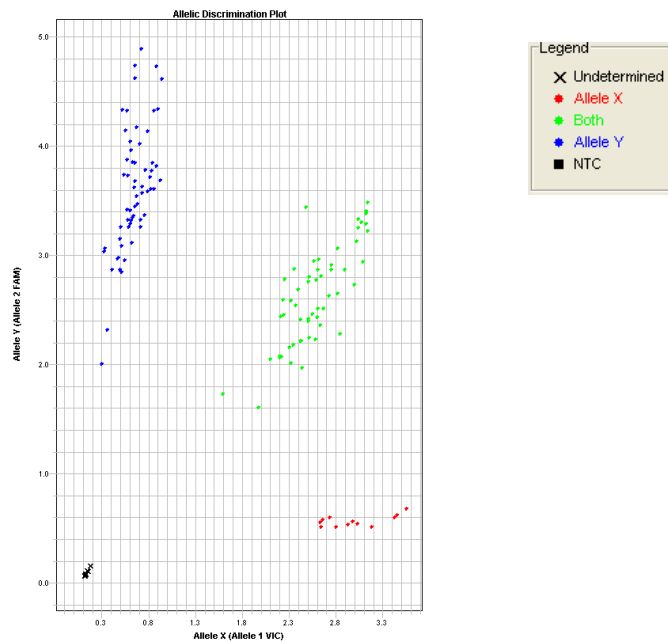


Figura 3.10 Gráfico que nos permite conocer el genotipo de cada individuo facilitado por a el software del sistema de detección Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR tras realizar el análisis de discriminación alélica. Según la fluorescencia que detecta agrupa las muestras en homocigoto para alelo X, heterocigoto (alelo X e Y) y homocigoto alelo Y. Los controles y las muestras donde no hay ADN los clasifica como indeterminados.

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.

De todos los polimorfismos se obtuvieron datos de la variante genética en los alelos de ambos progenitores, y los individuos se clasificaron como homocigotos para el alelo normal, heterocigotos y homocigotos para el alelo mutado.

Posteriormente, una vez comprobado si el efecto es dominante, recesivo o codominantes se agruparon los individuos de acuerdo con ello, se agruparon como

portadores de la variante mutada (en homocigotos y en heterocigotos) y se compararon con los homocigotos normales.

Del mismo modo, se obtuvo la información de los polimorfismos rs895819 en pre-miRa, rs11614913 en miRNA-196a2 y el rs2292832 miRNA-149 utilizando la técnica estándar de HumanOmniExpress Illumina BeadChip (Illumina, San Diego, CA, EE.UU) para la realización del genotipado.

El proceso empieza por una desnaturalización y neutralización para preparar el ADN para la amplificación. Posteriormente, las muestras se amplifican isotermalmente y el producto amplificado es fragmentado enzimáticamente. El resultado se precipita con etanol y se recolecta el ADN amplificado y fragmentado por centrifugación a 4°. El ADN precipitado se resuspende en un tampón de hibridación.

A continuación, las muestras de ADN se cargan en los Beadchip y continúa el proceso. Los chips se incuban toda la noche para así, el ADN se hibride a las "beads". Después de un lavado para eliminar todo el ADN no unido, se origina una extensión con oligos marcados usando el ADN como patrón para así poder determinar el genotipo de interés.

El chip se lee mediante el escáner (iScan), que utiliza un láser para activar los fluoróforos con los que están marcados los productos de la extensión. En la plataforma Infinium se utiliza el *GenomeStudio Genotyping Module*, una aplicación que permite extraer todos los datos de lectura del chip.

3.7 Aislamiento de ARN y análisis de expresión génica

El aislamiento de ARN para el estudio de la expresión génica se realizó mediante el método manual de extracción de ARN con Trizol, descrito por Chomczynski P y Sacchi N en 1987.

El primer paso en el protocolo de aislamiento de ARN consiste en provocar la lisis celular dentro de un ambiente químico que desnaturalice/elimine las ribonucleasas durante el proceso de extracción.

Para el análisis de expresión génica se requieren los siguientes pasos:

- 1) Recogida de la muestra

- 2) Extracción/Purificación del ARN
- 3) Reacción de transcripción inversa
- 4) Análisis de expresión génica

Se estudiaron los niveles de expresión génica en sangre periférica de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2.

3.7.1. Extracción manual con Trizol

El reactivo TRIzol® es una solución monofásica de isotiocianato de guanidina y fenol que sirve para aislar el ARN total de células y tejidos. Se parte de una muestra de plasma obtenido por sedimentación, al cual se le añade trizol con el objetivo de mantener la integridad del ARN, así como lisar las células y disolver los componentes celulares (desnaturalizar las proteínas, romper la membrana plasmática y separar el ARN ribosomal). Posteriormente se adiciona cloroformo separa la solución en fase acuosa y orgánica, donde la primera de estas contiene el ARN, esta fase acuosa es posteriormente tratada con isopropanol para recuperar por precipitación el ARN. el ADN y las proteínas pueden ser recuperados de la fase orgánica por precipitación secuencial, así con etanol se logra precipitar el ADN de la interfase y con una precipitación adicional pueden recuperarse las proteínas de la fase orgánica.

Una vez finalizada la extracción de ARN se lleva a cabo la cuantificación para evaluar su concentración y pureza mediante un nanofotómetro (NanoPhotometer™) (Figura 3.9), y se almacena a -80° hasta su posterior utilización para efectuar la transcripción inversa.

El NanoPhotometer™ informa de la concentración de ARN, así como de la absorbancia a 260 nm (ácidos nucleicos) como a 280 nm (proteínas) y a 230 (otros contaminantes orgánicos). proteínas y fenol).

Una muestra de ADN pura presenta una relación A260nm/A280nm comprendida entre 1,8-2,2. Valores por debajo de esta relación, indican contaminación con proteínas, fenol u otros componentes. Por otro lado, la relación A260nm/A230nm debe ser mayor de 2 ya que un valor inferior indicaría la presencia de EDTA, fenol, trizol, etc.

La integridad de las muestras de ARN es fundamental en los análisis de expresión génica realizados mediante la tecnología de microarrays o de PCR en

tiempo real. Mediante bioanalizador (Bioanalizador Agilent 2100), figura 3.11, se realizó la caracterización cuantitativa y cualitativa de unas muestras de ARN seleccionadas del estudio prospectivo de OBENUTIC. Esta técnica se basa en los patrones de movilidad electroforética de las muestras en una matriz de gel que se introduce en unos chips compuestos por una serie de microcanales y depósitos en miniatura interconectados a través de los cuales los ácidos nucleicos migran electroforéticamente. La introducción del número de integridad del ARN (RIN) facilita la determinación objetiva de la calidad del ARN que se utilizará en experimentos posteriores. Este valor (1-10) se basa en la cuantificación de productos de degradación del ARN a través de toda su migración electroforética. Valores menores de 7 (RIN) indican degradación. Las muestras analizadas en este estudio cumplieron los criterios de calidad.



(a)



(b)

Figura 3.11 Nanofotómetro (NanoPhotometer[™]) (a) y Bioanalizador Agilent 2100 (b).

3.7.2. Reacción de Transcripción reversa (RT)

La transcriptasa inversa se lleva a cabo a partir de ARN mediante la enzima transcriptasa inversa, transcriptasa reversa o retrotranscriptasa, que es una enzima de tipo ADN-polimerasa que tiene como función sintetizar ADN de doble cadena utilizando como molde ARN monocatenario, catalizando la retrotranscripción o transcripción inversa.

Una vez aislado el ARN se procedió a la síntesis del ADN complementario (ADNc) que sirvió como molde en la reacción de PCR. Se utilizó el *High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix*® de Applied Biosystems (que contenía cebadores desoxirribonucleótidos trifosfato (dATP, dCTP, dGTP y dTTP), MgCl₂, proteína recombinante inhibidora de RNasa, transcriptasa reversa, primers oligo (dT) y estabilizadores). Se partió de 0,3 ug del ARN total, se añadieron 4 uL de Master MixRT y agua deionizada, para obtener un volumen final de 20 uL. La PCR se realizó en 3 etapas, primero 5 min a 25°C, seguidos de un ciclo de 30 min a 42°C, finalmente se realizó una incubación de 5 min a 85°C para inactivar la retrotranscriptasa. La transcripción reversa se realizó en un termociclador a tiempo real de ABI prism (PCR 7900 HT Fast Real Time Sequence Detection System de Applied Biosystem) (Figura 3.12).

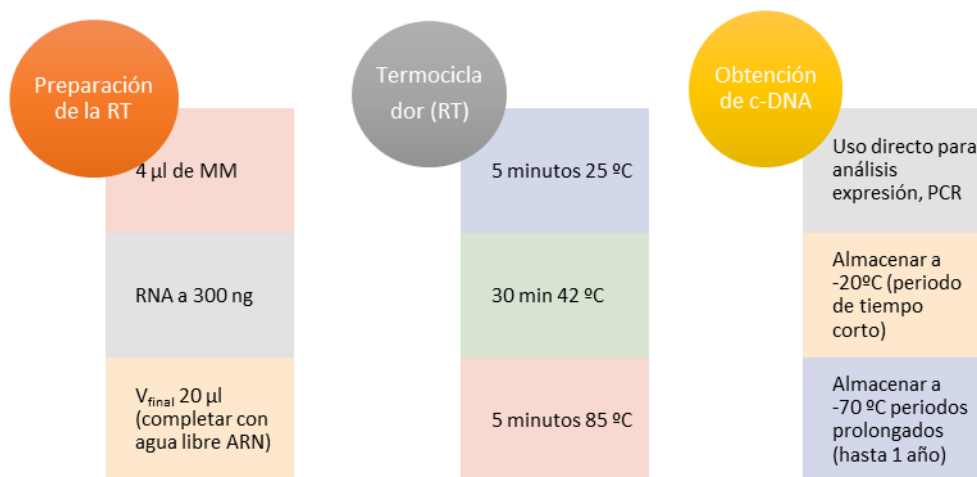


Figura 3.12 Esquema que refleja la obtención de c-DNA. MM: Master Mix (High Capacity RNA to c-DNA) (1%), min: minutos.

3.7.3 Análisis de la expresión génica mediante PCR a tiempo real

Tras obtener el cDNA, se realizó la PCR cuantitativa con el fin de determinar las posibles diferencias en la expresión de los genes seleccionados. La PCR a tiempo real o PCR cuantitativa es una variación de la PCR estándar para la cuantificación de ADN o ARN mensajero (ARN_m) de una muestra. Mediante

primers específicos de secuencia, se determinó la cantidad relativa o número de copias de una determinada secuencia de DNA o RNA.

La reacción de PCR a tiempo real se basa en el ciclo en el que se detecta la amplificación de un determinado producto. Cuantas más copias del gen de interés hubiera inicialmente, antes se detectará un incremento de la fluorescencia.

Aquellas muestras con mayor expresión del gen el amplicón fluorescente aparecerá en ciclos anteriores. El parámetro Ct (ciclo umbral o “*threshold cycle*”) se define como el ciclo en el que la fluorescencia supera el umbral fijado y éste será el parámetro que permita realizar la cuantificación. Uno de los fluoróforos que se utilizan para la cuantificación relativa del ARN son las sondas Taqman. Esta técnica permite la cuantificación específica del c-DNA de interés.

La medida de la expresión génica por medio de RT-PCR es una cuantificación relativa, que compara entre las distintas muestras la expresión del gen objeto de estudio, respecto a la expresión de un gen constitutivo cuya expresión no varía en las condiciones del experimento, se denomina control endógeno (CE) o “*housekeeping*”. Es lo que se denomina como normalización de la expresión del gen específico, o normalizar respecto a la diferente concentración de ARN total de las muestras, ya que si la cantidad de CE varía, será debido a cambios en la cantidad de ARN total empleado en la síntesis de cDNA, y no a cambios en su expresión. Los genes más usados como CE son: *18S*, *GAPDH*, *TBP*, *beta-actina*, entre otros. Para nuestro estudio se eligió el gen *18S* como control endógeno, al ser el que mejor se adaptó a las condiciones de estudio. En cuanto a la cuantificación, se comparan directamente los Cts del gen testado y el gen de referencia (DCt) de cada muestra, y posteriormente se comparan los DCt de las muestras experimentales con respecto a la muestra control. La eficiencia de los genes analizados debe ser similar (Figura 3.13).

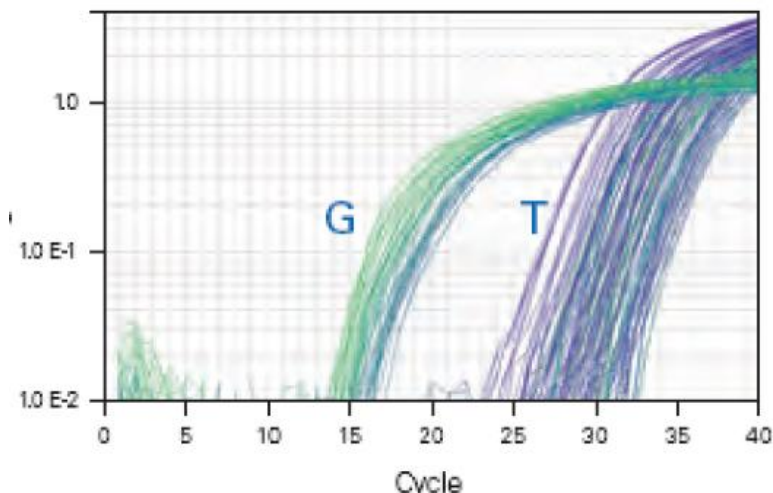


Figura 3.13 Expresión génica del control endógeno (G) y el gen diana (T), PCR cuantitativa. Fuente: Applied Biosystems.

En el estudio prospectivo de población general, para el análisis de la expresión génica se ha utilizado el Sistema de PCR a tiempo Real 7900HT Real Time PCR System de Applied Biosystems. El software utilizado para el análisis de los resultados fue SDS 2.3 y RQ manager.

El procedimiento de expresión génica se realizó del siguiente modo:

La mezcla de reacción estuvo compuesta por 3,5 μL de agua bidestilada, 5 μL de Master Mix, 0,5 μL de Taqman® Gene Expression Assays (sonda del gen) y el cDNA para cada muestra con un volumen final de 10 μl (9 μl de la mezcla + 1 μl de c-DNA). Las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos (Microamp® Optical 96-well Reaction Plate, Applied Biosystems). Una vez cargada la placa se cubrió con un adhesivo y se colocó en el bloque térmico del sistema de detección del termociclador. Se realiza la programación de la amplificación con el programa SDS 2.3. Las condiciones de la PCR a tiempo real según el protocolo estándar fueron: 2 min a 50°C, seguidos de 10 min a 95°C, y por último, se sometieron a 40 ciclos de desnaturalización 15 seg a 95°C, y de 1 min a 60°C de hibridación/extensión (Figura 3.14). Se usó el software RQ Manager para su análisis.

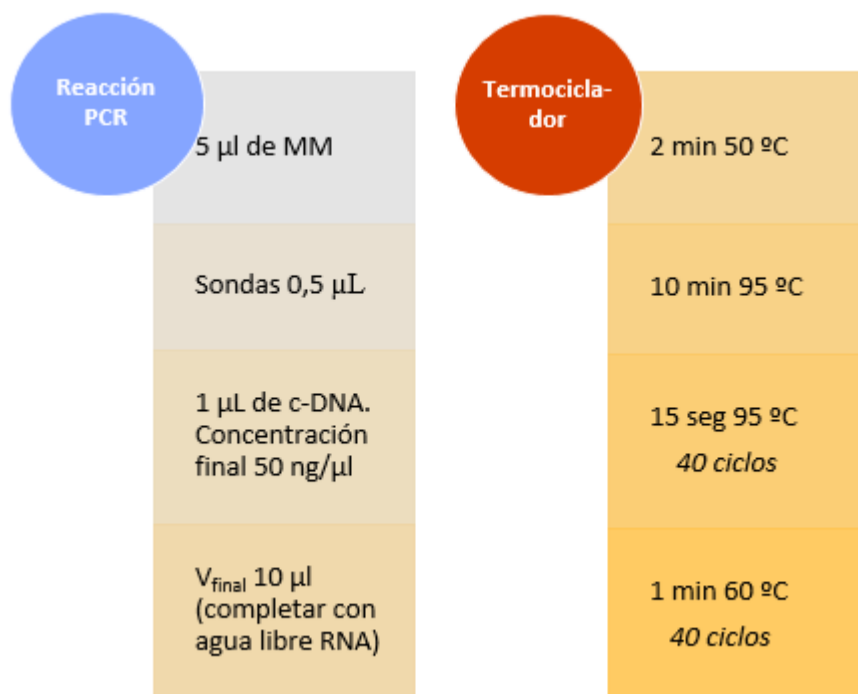


Figura 3.14 Esquema del protocolo del ensayo de expresión génica.

3.8 Métodos Estadísticos

A partir de los datos recopilados mediante cuestionarios, las variables obtenidas mediante antropometría, bioimpedancia y los resultados de analíticas y de genotipado y expresión génica, se creó una base de datos con el paquete estadístico SPSS, versión 22.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Antes de proceder al análisis estadístico, se efectuó una depuración de los datos, con el fin de corregir errores de transcripción. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS nombrado.

Se realizó un estudio descriptivo de cada población incluida en este trabajo de investigación: estudio OBENUTIC, estudio longitudinal OBENUTICS y el estudio PREDIMED-Valencia (nodo de Valencia).

En el caso del estudio longitudinal y del PREDIMED en el nodo de Valencia, se analizaron las diferencias de variables continuas y categóricas entre hombres y mujeres. Con respecto al estudio OBENUTIC se analizó entre casos y controles y entre mujeres y hombres.

Para las variables continuas o cuantitativas se calculó la media y la desviación típica y se comprobó la normalidad de estas variables mediante gráficos de distribución de frecuencias o test de Kolmogorov-Smirnov.

Cuando la variable original no mostró una distribución normal, se aplicó una transformación logarítmica, que fue el caso de los niveles plasmáticos de TG y valor de fold change o $2^{-\Delta Ct}$ en los análisis de expresión.

Se empleó un test T-Student para comparar las medias de dos grupos independientes, previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene, y se utilizó el test ANOVA para la comparación de medias de más de 2 grupos. Para la comparación de porcentajes se utilizó un test Chi-Cuadrado (χ^2). Se consideraron que existían diferencias estadísticamente significativas cuando el p-valor era menor de 0,05.

Para analizar el efecto de factores ambientales se crearon variables categóricas a partir de sus respectivos valores cuantitativos.

Para estimar la asociación entre 2 variables continuas se hicieron correlaciones bivariadas con determinación del coeficiente de determinación de Pearson o de Spearman según su normalidad. Seguidamente, se realizaron correlaciones parciales para ajustar las correlaciones por variables de confusión, mediante las variables del modelo 1: sexo y edad, o las variables del modelo 2: sexo, edad, sedentarismo y tratamiento farmacológico. Tras la realización de estos tipos de análisis se emplearon modelos multivariantes (ANCOVA) para ajustar el efecto de las asociaciones por variables confusoras según la variable dependiente estudiada.

En cuanto al análisis genético, se estimaron las frecuencias genotípicas y alélicas. Previamente a la realización de los análisis de asociación de los genotipos obtenidos con otros parámetros, se comprobó si las frecuencias genotípicas estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg, para constatar que no hubiera errores en la interpretación de los resultados de genotipado.

Para la determinación de las frecuencias genotípicas según el sexo se realizaron tablas de contingencia y se comprobaron las diferencias según el sexo mediante un test de Chi-cuadrado (χ^2).

Para proceder al análisis de los genotipos de los polimorfismos, inicialmente en aquellos polimorfismos en los que la prevalencia del genotipo minoritario era baja, se agruparon los homocigotos del alelo minoritario con los heterocigotos y se compararon con los homocigotos del alelo mayoritario, para aumentar el poder estadístico. Posteriormente, para realizar los análisis de asociación de cada polimorfismo con variables cuantitativas se calculó la media y la desviación típica de estas variables en cada genotipo. Para establecer si las diferencias en las medias de variables cuantitativas eran estadísticamente significativas se empleó, un test T-Student para comparar las medias de dos grupos independientes (2 genotipos), y el test ANOVA para la comparación de medias de más de 2 grupos (3 genotipos). Al realizar el test ANOVA se seleccionó un contraste polinómico que permitió obtener una estimación de la tendencia lineal de la asociación. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el p-valor era inferior a 0,05.

Para ajustar el efecto mediante variables de confusión de las asociaciones entre el genotipo de los polimorfismos con variables cuantitativas se emplearon modelos multivariantes (ANCOVA). Cuando la variable dependiente eran parámetros antropométricos o composición corporal, se ajustó por edad, sexo, tabaquismo, adherencia a la DM y actividad física. Si la variable dependiente fueron la concentración de parámetros bioquímicos o tensión arterial se ajustó por las variables anteriormente nombradas, más el tratamiento farmacológico correspondiente.

Asimismo, se analizó la asociación de los polimorfismos seleccionados con variables categóricas, en concreto para examinar la asociación con patologías como obesidad, obesidad central, exceso de grasa corporal, sedentarismo, DMT2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HTA. Para ello, se calculó la OR (odds ratio), que indica la probabilidad de que los sujetos con el problema de salud estudiado estén expuestos al factor analizado (polimorfismo), comparada con la probabilidad de que lo estén las personas sin el problema de salud.

Las diferencias en la prevalencia de las frecuencias genotípicas entre obesos no obesos y otras patologías se determinaron mediante tablas de

contingencia y test de Chi-Cuadrado. Se utilizó el análisis de regresión logística simple y múltiple para estimar la OR y su intervalo de confianza (IC) al 95% de la asociación entre el polimorfismo y enfermedad agrupando portadores del alelo minoritario frente a la categoría de referencia, homocigotos para el alelo mayoritario. El valor de P se calculó siempre con 2 colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para ajustar por variables de confusión se utilizó el análisis de regresión multivariante.

Los análisis de asociación de los polimorfismos con variables cuantitativas se realizaron posteriormente estratificados por sexo, obesidad, sedentarismo, calidad del sueño, DMT2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HTA para detectar la existencia de heterogeneidad en los resultados según estos factores, así como la posible interacción entre los polimorfismos y estos factores en la determinación de la asociación con las variables de interés. También, se estudiaron interacciones gen*ambiente, a partir de las variables dicotómicas ambientales (fumador/no fumador, sedentario/no sedentario, calidad del sueño y baja adherencia a la DM/alta adherencia a la DM) y las interacción gen*gen que influyeran sobre las asociaciones entre los polimorfismos con las variables de interés. Las interacciones gen*sexo, gen*obesidad, gen*obesidad central, gen*masa grasa, gen*DMT2, gen*hipercolesterolemia, gen*HTA, gen*ambiente y gen*gen se estimaron mediante el cálculo de la significación estadística del término de interacción empleando modelos multivariantes (ANCOVA) para calcular interacciones. Se consideraron estadísticamente significativas las interacciones cuando el p-valor era inferior de 0,05.

Respecto al estudio longitudinal (OBENUTICS), se examinó la influencia del nivel de expresión relativa basal en los parámetros sociodemográficos, antropométricos, composición corporal, bioquímicos y TA, así como el estudio de la evolución de variables continuas entre la visita inicial y la visita a los 6 meses para el total de la población, clasificando a los individuos en 3 grupos según la variación del peso a lo largo del tiempo. Se calculó la media y la desviación típica para cada variable y se empleó una transformación logarítmica sobre aquellas variables que no cumplían la normalidad (nombradas anteriormente). Se aplicaron las mismas variables que para el estudio OBENUTIC, exceptuando la agrupación de la edad, ya que en este caso se creó una variable categórica dicotómica según la edad media de población.

Los cálculos para la obtención de los niveles de expresión relativa de los genes analizados se realizaron utilizando los métodos propuestos por Livak KJ et al para expresión de genes (Livak KJ y Schmittgen TD, 2001; Schmittgen TD y Livak KJ, 2008). En el presente trabajo, los valores de expresión génica a nivel basal se muestran como $2^{-\Delta Ct}$, ya que representan datos individuales de sujetos con diferentes características (Ulloa-Martínez M et al, 2016). Para la obtención de la expresión génica tras la temporalidad se obtuvo el fold change o $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Estos datos de nivel de expresión relativa (UR) se expresan como media más error estándar. Cuando la variable resultante no mostró una distribución normal, se aplicaron transformaciones matemáticas para conseguir la normalidad. Se clasificó a los individuos en alto o bajo nivel de expresión en función del valor de la mediana. Se calculó la diferencia entre las medias de las variables de interés a los 6 meses frente a nivel basal para la población total.

Para comprobar las diferencias en la expresión de los genes tras la temporalidad se aplicó una prueba TStudent para muestras relacionadas. Se comparó el nivel de expresión con factores ambientales y componentes de la obesidad mediante pruebas TStudent o ANOVA. Se utilizaron modelos multivariantes para ajustar por factores de confusión. Se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para ver las correlaciones existentes entre los cambios en el número de veces de la expresión de un gen respecto de otro, así como con las variaciones en los parámetros antropométricos, de composición corporal, variables bioquímicas y TA estudiados. Todos estos análisis se realizaron posteriormente estratificados por sexo, obesidad, sedentarismo, calidad del sueño, DMT2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HTA para detectar la existencia de heterogeneidad en los resultados según estos factores.

4.1 Generalidades

Los resultados presentados en esta tesis doctoral son fruto de la investigación realizada en dos poblaciones (OBENUTIC y PREDIMED), así como del sub-estudio prospectivo (OBENUTICS).

4.2 Estudio OBENUTIC

4.2.1 Características generales de la población

Se incluyeron 1661 participantes de población general del proyecto OBENUTIC reclutados en la Comunidad Valenciana (CV), con una prevalencia del 22% de casos y un 78% de controles.

Con relación al estado civil casi la mitad de la muestra se encuentra casada (48,2%), seguida del estado civil soltero (43,8%), y el resto divorciados o viudos.

En cuanto al nivel de estudios, el 15,1% de los participantes habían cursado estudios primarios, 29,5% bachillerato y un 55,4% realizaron estudios universitarios, sin diferencias por sexos.

La mayor parte de la población fue de origen caucásico con una gran mayoría de participantes de la CV, 74,3%.

Respecto al análisis de los fenotipos intermedios de obesidad entre los casos de obesidad ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$) y los controles o no obesos ($IMC < 30 \text{Kg/m}^2$), se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros asociados a la obesidad entre ambos grupos (Tabla 4.1).

Tabla 4.1 Características antropométricas, composición corporal, bioquímicas y de tensión arterial de la población de estudio con relación a la obesidad.

	Obesos (n= 359)	No obesos (n= 1275)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	48,1±11,8	39,3 ± 14,0	< 0,001
Peso (kg)	94,7 ± 15,5	67,8 ± 11,7	< 0,001
IMC (kg/m²)	34,2 ± 3,8	24,2 ± 3,0	< 0,001
Cintura (cm)	107,2 ± 11,3	83,6 ± 11,0	< 0,001
Masa grasa (%)	39,0 ± 7,4	25,7 ± 8,9	< 0,001
Exceso grasa N1	15,1%	36,1%	< 0,001
Exceso grasa N2	83,5%	9,7%	
Grasa Visceral (pt)	13,5 ± 4,7	5,4 ± 3,7	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	100,5 ± 21,3	90,4 ± 18,8	< 0,001
CT (mg/dl)	211,1 ± 36,6	203,2 ± 40,3	< 0,001
c-LDL (mg/dl)	138,5 ± 30,8	128,8 ± 33,9	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	55,0 ± 32,8	62,4 ± 15,5	< 0,001
TG (mg/dl)*	136,3 ± 73,0	94,8 ± 56,1	< 0,001
PAS (mmHg)	134,5 ± 18,6	121,3 ± 16,7	< 0,001
PAD (mmHg)	85,1 ± 10,2	75,6 ± 9,5	< 0,001

*P**: valor *P* (*T student*) en la comparación de las variables entre obesos y no obesos. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

4.2.2 Características generales de la población respecto al sexo

Del total de participantes, 650 (39,1%) eran hombres y 1011 mujeres (60,9%). Aunque las mujeres tenían una media de edad ligeramente superior que los hombres, éstos presentaban un peor perfil cardiometabólico en la mayoría de los parámetros analizados (Tabla 4.2).

Tabla 4.2 Características sociodemográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas de la muestra estudiada.

	Población total (n=1661)	Hombres (n=650)	Mujeres (n=1011)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	41,3 ± 14,2	40,4 ± 13,7	41,9 ± 14,4	0,035
IMC (kg/m²)	26,4 ± 5,3	27,3 ± 5,0	25,8 ± 5,4	< 0,001
Cintura (cm)	88,9 ± 14,8	96,1 ± 13,8	84,3 ± 13,4	< 0,001
Masa grasa (%)	28,6 %	22,4%	32,5%	< 0,001
Exceso grasa N1	29,9 %	29,1 %	30,3 %	0,081
Exceso grasa N2	31,2 %	38,2 %	28,6 %	
Grasa Visceral (pt)	7,2 ± 5,1	9,1 ± 6,2	5,9 ± 3,9	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	92,6 ± 19,8	95,2 ± 24,2	90,9 ± 16,1	< 0,001
CT (mg/dl)	205,0 ± 39,6	200,4 ± 39,6	207,9 ± 39,4	< 0,001
c-LDL (mg/dl)	105,0 ± 39,6	131,5 ± 34,7	131,2 ± 32,8	0,863
c-HDL (mg/dl)	60,7 ± 20,7	53,8 ± 26,2	65,0 ± 14,8	< 0,001
TG (mg/dl) *	104,3 ± 63,1	119,8 ± 79,3	94,2 ± 47,5	< 0,001
PAS (mmHg)	124,1 ± 17,9	131,1 ± 16,6	119,7 ± 17,3	< 0,001
PAD (mmHg)	77,7 ± 10,4	80,3 ± 11,3	76,0 ± 9,5	< 0,001

*P**: valor P (T student) en la comparación de las variables entre hombres y mujeres. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Por otra parte, también, respecto a la presencia de diabetes, obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión, se observó una mayor prevalencia en los hombres respecto a las mujeres. (Tabla 4.3). Cabe destacar las diferencias por sexo en los grupos de casos y controles, siendo mayor la prevalencia de mujeres sin obesidad respecto a los hombres (mujeres: 80,0% vs hombres: 75,2%; p= 0,015).

Además, del 28,6% de los hipertensos, solo el 11,4% tenían pautado tratamiento farmacológico, siendo más medicados el grupo de hombres que el de

mujeres. De la misma manera, de las personas consideradas diabéticas (tipo 1 o 2), solo el 2,8% seguían un tratamiento hipoglucemiante. Lo mismo se halló en el caso de la hipercolesterolemia con un 11,3% con tratamiento.

Tabla 4.3 Características clínicas de la población total y por sexo.

	Población total (n=1437)	Hombres (n=547)	Mujeres (n=890)	P*
	%	%	%	
Diabéticos	4,5	6,2	3,5	0,018
Obesos	22,0	24,8	20,1	< 0,001
Hipertensos	28,6	40,1	21,3	0,025
Hipercolesterolémicos	62,3	61,4	62,9	0,546
Medicación:				
Hipolipemiente	11,3	13,6	9,9	0,043
Antihipertensivo	11,4	15,4	9,0	< 0,001
Hipoglucemiante	2,8	3,5	2,4	0,197

P*: valor obtenido mediante un test de Chi-Cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres.

4.2.3 Análisis de las características relacionadas con el desarrollo de obesidad

En esta apartado se exponen las características sociodemográficas (edad y nivel de estudios) y ambientales (tabaquismo, sedentarismo, patrón de sueño y dieta) que presenta la población en general y en relación con la obesidad. Del mismo modo, se muestran las asociaciones de estas características sociodemográficas y ambientales con la obesidad y otros fenotipos intermedios de obesidad.

4.2.3.1 Factores sociodemográficos y su asociación con la obesidad y parámetros relacionados

4.2.3.1.1 Edad

Como se puede observar en la tabla 4.1, los obesos tenían mayor media de edad que los no obesos, y, además, dentro del grupo de obesos, los hombres

presentaban una media de edad superior a las mujeres. Situación inversa a la hallada en el grupo de no obesos, con una media superior en las mujeres.

Se hizo un punto de corte respecto a la edad y obtuvimos tres grupos comparando a los individuos adultos jóvenes (18-35 años), adultos maduros (36-59 años) y adultos de edad avanzada. En la tabla 4.4 se muestran los factores de riesgo cardiovascular analizados por diferentes grupos de edad en el total de la muestra.

Tabla 4.4 Características antropométricas, composición corporal, bioquímicas y de tensión arterial de la población de estudio.

	Edad 18-35	Edad 36-59	Edad 60-80	P*
	(n= 601)	(n= 843)	(n= 194)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Sexo	57,7% M	63,2% M	62,9% M	0,094
Peso (kg)	69,35 ± 16,2	76,2 ± 17,0	76,2 ± 14,9	< 0,001
IMC (kg/m²)	24,0 ± 4,5	27,5 ± 5,3	28,7 ± 4,8	< 0,001
Cintura (cm)	81,2 ± 12,6	92,2 ± 14,4	97,6 ± 13,0	< 0,001
Masa grasa (%)	22,9 ± 9,0	31,3 ± 9,4	35,0 ± 8,2	< 0,001
Exceso grasa N1	23,4%	30,7%	37,1%	< 0,001
Exceso grasa N2	15,2%	37,7%	39,1%	
Grasa Visceral (pt)	3,6 ± 34,7	8,6 ± 4,4	12,2 ± 4,6	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	85,6 ± 16,0	95,3 ± 18,7	102,7 ± 27,4	< 0,001
CT (mg/dl)	185,2 ± 35,0	215,9 ± 37,6	218,5 ± 37,9	< 0,001
c-LDL (mg/dl)	113,5 ± 29,5	140,8 ± 31,9	138,3 ± 32,1	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	61,4 ± 26,8	59,9 ± 15,2	62,6 ± 20,7	< 0,001
TG (mg/dl)	87,3 ± 56,5	111,2 ± 64,2	123,1 ± 63,5	< 0,001
PAS (mmHg)	118,6 ± 14,9	125,1 ± 18,2	136,5 ± 20,2	< 0,001
PAD (mmHg)	73,1 ± 9,0	80,2 ± 10,5	81,2 ± 9,7	< 0,001

*P**: valor *P* en la comparación de las variables estudiadas entre diferentes grupos de edad.

* Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Tras segmentar entre casos y controles, se mantuvieron en el caso de los obesos la significación estadística entre los parámetros bioquímicos, excepto c-LDL y TG y la TA, mientras que, en el caso de los no obesos, se observaron las

diferencias mostradas en el total de la población exceptuando el c-HDL y TG ($p=0,091$ y $p=0,184$, respectivamente).

4.2.3.1.2 Nivel de estudios iniciados

El 15,1% de los participantes habían cursado estudios primarios, 29,5% bachillerato y un 55,4% realizaron o estaban realizando estudios universitarios.

Hubo diferencias significativas en la distribución del nivel de estudios según estado ponderal, con menor prevalencia de personas obesas con nivel de estudios superiores en comparación con los no obesos (10,5%), $p<0,001$, (Figura 4.1)

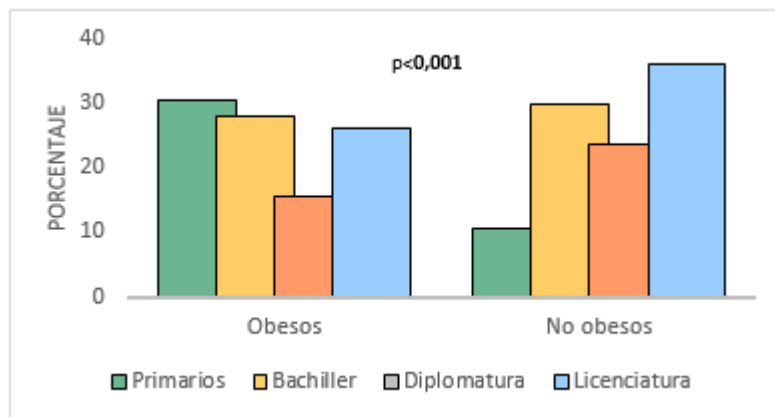


Figura 4.1 Distribución del nivel de estudios según grado de obesidad.

4.2.3.2 Factores ambientales y su asociación con la obesidad y parámetros relacionados

4.2.3.2.1 Actividad física

Se encontró una alta prevalencia de sedentarismo en la población (40,6%) siendo el ciclismo el deporte más practicado (10,1%), seguido de correr (7,7%) y actividad física realizada en un gimnasio (7,6%).

La media de práctica de cualquier tipo de ejercicio físico fue de $2,2 \pm 1,8$ veces a la semana con una duración media de $0,9 \pm 0,8$ horas/día. Un 38,6% de los sujetos, además realizaban un segundo tipo de actividad física.

El 33,5% de los encuestados no caminaba diariamente al menos 20 minutos como actividad exclusiva.

En la tabla 4.5 se presentan los resultados de, las variables antropométricas, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial según actividad física

Tabla 4.5 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y tensión arterial en sedentarios y no sedentarios

	Sedentario (n=477)	No sedentario (n=944)	p*
	Media \pm DE	Media \pm DE	
Edad (años)	43,3 \pm 12,6	41 \pm 14	0,008
Peso (kg)	76,4 \pm 17,9	72,5 \pm 16,3	< 0,001
IMC (kg/m²)	27,7 \pm 5,7	25,9 \pm 4,9	< 0,001
Cintura (cm)	91,6 \pm 15,4	87,7 \pm 14,5	< 0,001
Masa Grasa (%)	31,5 \pm 10,1	27,7 \pm 9,9	< 0,001
Exceso grasa N1	28,6%	31,3%	0,012
Exceso grasa N2	39,2%	28,4%	
Grasa visceral (pt)	8,2 \pm 5,3	6,8 \pm 5,0	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	93,2 \pm 16,2	92,6 \pm 22,0	0,632
CT (mg/dl)	209,9 \pm 39,0	203,0 \pm 39,9	0,002
c-LDL (mg/dl)	135,1 \pm 32,8	129,2 \pm 33,5	0,003
c-HDL (mg/dl)	59,7 \pm 15,7	61,0 \pm 16,1	0,158
TG (mg/dl)*	112,7 \pm 70,0	100,7 \pm 60,6	0,001
PAS (mmHg)	125,2 \pm 17,6	123,4 \pm 18,6	0,075
PAD (mmHg)	79,2 \pm 10,5	77,1 \pm 10,4	< 0,001

P*: valor P (T student) en la comparación de las variables entre sedentarios y no sedentarios. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

El análisis según el estado ponderal mostró mayor presencia de sedentarismo en obesos, 47,6%, respecto a los no obesos, 37,4%, ($p=0,039$), así como una menor dedicación semanal de actividad física (obesos $1,8\pm 1,5$ días/semana y no obesos $2,3\pm 1,8$ días/semana; $p=0,001$) y menor duración en cada sesión de los obesos $0,8\pm 0,7$ horas y no obesos $1,0\pm 0,8$ horas ($p=0,001$).

Se estimó el riesgo de obesidad según sedentarismo, y tras ajustar por edad y sexo observamos un mayor riesgo de obesidad entre los individuos sedentario (OR= 1,90 IC95% (1,45-2,48) $p<0,001$). Al realizar este mismo análisis estratificando por sexo, solo se detectó un mayor riesgo en el caso de las mujeres (OR= 2,24 IC95% (1,58-3,16) $p<0,001$).

A su vez, se observó tanto en hombres como mujeres, que un estilo de vida sedentario confería peores parámetros de riesgo, respecto a variables antropométricas y de composición corporal, y lo mismo se observó respecto a las variables bioquímicas y de presión arterial.

Además, sólo en el grupo de mujeres, independientemente de su estado ponderal, las no sedentarias mostraron los niveles de c-HDL más altos ($p=0,030$) y menores cifras de PAS ($p=0,001$) y PAD ($p< 0,001$).

Este efecto beneficioso de la AF, no se observó en el grupo de obesos.

Posteriormente, al evaluar la realización de algún tipo de deporte con las variables analizadas (composición corporal, parámetros antropométricos, bioquímicos y presión arterial), observamos, como cabía esperar, que los que practicaban deporte tenían mejor perfil de composición corporal, niveles plasmáticos y presión arterial respecto a los sedentarios ($p<0,005$).

4.2.3.2.2 Hábito tabáquico

El 23,1% de los participantes fuman diariamente, con una media de $10,5\pm 7,6$ cigarrillos/día, con un mínimo de 1 cigarrillo/día hasta 40 cigarrillos por día. El número de exfumadores asciende a 33,3% de los no fumadores actuales.

El tiempo medio de hábito tabáquico fue de $10,9\pm 12,9$ años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según sexo ni en la distribución del hábito tabáquico (22,6% de los hombres y el 23, % de las mujeres ($p=0,757$), ni en cuanto al número de cigarrillos ($10,9\pm 8,1$ cigarrillos/día en hombres, frente $10,37\pm 7,3$ cigarrillos/día en mujeres; $p=0,535$)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del hábito tabáquico por los grupos de edad establecidos en esta sección. Sin embargo, el número de cigarrillos fue menor en el grupo de los más jóvenes (18-35 años; $p < 0,001$).

Cuando se examinó la distribución de este hábito según estado ponderal, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, si bien la prevalencia de fumadores fue ligeramente superior en no obesos (23% vs 20%; $p = 0,286$). Tampoco fue diferente el consumo medio de cigarrillos entre ambos (no obesos $10,2 \pm 7,4$ cigarrillos/día en no obesos y $5,9 \pm 8,4$ cigarrillos/día en obesos, $p = 0,138$).

En la tabla 4.6 se muestran las diferencias entre fumadores y no fumadores con respecto a variables antropométricas, composición corporal, niveles plasmáticos bioquímicos y presión arterial. Se encontraron diferencias en los valores plasmáticos de colesterol, presentando los fumadores mayor nivel de c-LDL y menor c-HDL, por contra menor glucemia y TA. Tras ajustar por edad, sexo, medicación, DMT2 y sedentarismo la glucemia perdió la significación estadística ($p = 0,145$).

Se observaron las mismas diferencias según hábito tabáquico en el grupo de mujeres y en el de no obesos. Sin embargo, en el grupo de hombres se obtuvieron mayores valores en no fumadores, respecto a las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas ($p = 0,01$) y la glucemia ($p = 0,004$). En obesos, se observaron diferencias estadísticamente significativas solamente en la TA sistólica, ($p = 0,016$) y c-HDL, mayores en los no fumadores ($p = 0,011$).

Además, aunque se encontraron correlaciones y estadísticamente significativas entre el número de cigarrillos y parámetros antropométricos, de composición corporal y variables bioquímicas éstas fueron muy bajas ($r < 0,2$).

Tabla 4.6 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles plasmáticos bioquímicos y tensión arterial entre fumadores y no fumadores.

	Fumador (n=331)	No fumador (n=1103)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	40±13	41±14	0,163
Peso (kg)	72,5±17,0	74,3±17,0	0,111
IMC (kg/m²)	26,0±5,2	26,7±5,3	0,056
Cintura (cm)	88,7±15,1	89,2±14,8	0,638
Masa Grasa (%)	28,7±10,5	29,1±10,2	0,584
Exceso grasa N1	30,7%	28,8%	0,774
Exceso grasa N2	31,5%	34,5%	
Grasa visceral (pt)	7,0±5,1	7,4±5,2	0,238
Glucosa (mg/dl)	90,8±16,0	93,3±21,2	0,046*
CT (mg/dl)	208,0±42,4	204,5±38,8	0,170
c-LDL (mg/dl)	135,0±34,8	129,9±33,2	0,025**
c-HDL (mg/dl)	58,2±15,8	61,1±16,0	0,003**
TG (mg/dl)*	110,4±65,0	103,2±64,1	0,856
PAS (mmHg)	119,7±17,5	125,3±18,3	< 0,001**
PAD (mmHg)	75,6±10,5	78,4±10,5	< 0,001**

P*: valor P (T student) en la comparación de las variables entre fumadores y no fumadores. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, IMC, DMT2, actividad física y tratamiento antidiabético **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, IMC, actividad física y tratamiento hipolipemiente.

Al analizar el consumo energético y de macronutrientes, según hábito tabáquico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de kcal totales, si bien los fumadores tuvieron menor consumo de hidratos de carbono, 43,6%, que los no fumadores, 44,3% (p=0,005) y mayor de grasas diarias (fumadores: 35,2% y no fumadores: 34,4%; p=0,001). Al diferenciar entre casos y controles, no observamos estas diferencias de consumo en los casos de obesidad.

Al examinar por grupos de alimentos, detectamos un mayor consumo semanal por parte de los fumadores de refrescos azucarados (fumadores: $17,2 \pm 11,4$ veces/semana y no fumadores: $14,9 \pm 10,8$ veces/semana; $p=0,001$) y un menor consumo de frutas (fumadores: $15,5 \pm 13,5$ veces/semana y no fumadores: $20,0 \pm 16,5$ veces/semana; $p<0,001$).

4.2.3.2.3 Sueño

A partir de los resultados del grupo de discusión, se obtuvo información sobre la importancia del patrón del sueño en los individuos con obesidad. Por ello, se estudió los diferentes horarios en cuanto al hábito de dormir, tanto entre semana como en fin de semana.

La media de horas de sueño nocturnas totales en días laborales fueron de $6,8 \pm 1,0$ horas, mientras que el fin de semana fue $7,8 \pm 1,2$ horas, sin diferencias por sexo, ni por obesidad.

Durante los días laborables, la hora media de despertarse de la muestra fue las $7,1 \pm 1,4$ horas de la mañana, mientras que los sábados ésta se retrasaba hasta las $8,7 \pm 1,64$ horas de la mañana y domingos todavía una hora más respecto a los días laborables, $9,2 \pm 1,7$ horas de la mañana, sin diferencias estadísticamente significativas por sexo.

En el mismo análisis, según presencia o no de obesidad, se observaron diferencias entre ambos grupos, sólo el sábado, siendo los obesos quienes se levantaban antes respecto a los no obesos; $8,4 \pm 1,6$ horas obesos vs $9,0 \pm 1,7$ no obesos ($p=0,004$).

Respecto a la costumbre de descansar después de comer, el 25,5% de los participantes no dormía siesta y el resto la realiza o entre semana o el fin de semana. En este sentido, cabe señalar que la frecuencia de hacer la siesta de las mujeres (11,5%) fue superior a los hombres (8,3%) pero sólo en fin de semana ya que, durante la semana laboral, había mayor frecuencia de hombres (25,6%) que descansaba después de comer que de mujeres (17,8%). En todos los casos sin diferencias entre ambos sexos. Tampoco hubo diferencias según estado ponderal respecto a esta costumbre, siendo los no obesos quienes realizaban la siesta con mayor frecuencia entre semana (21,9% vs 18,5%), situación inversa a la encontrada durante el fin de semana, cuando había más obesos que descansaban después de comer (12%) respecto a los no obesos (9,6%).

A partir de las horas de sueño se creó una variable de intervalo de acuerdo a la bibliografía hallada (Knutson KL, 2012): menos de 6 horas/día, entre 6 y 8 horas y más de 8 horas. El 80,9% de los participantes duermen entre 6 y 8 horas diarias, seguidos de los que descansaban menos de 6 horas/día y finalmente, sólo el 5,2% dormía más de 8 horas/día

Se analizaron, la edad, las variables antropométricas, de composición corporal, niveles plasmáticos bioquímicos y presión arterial con relación a las horas de sueño (Tabla 4.7).

Tabla 4.7 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, bioquímicos y tensión arterial según la duración del sueño.

	Menos 6 horas (n=46)	Entre 6-8 horas (n=266)	Más de 8 horas (n=17)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	49±16	46±14	53±15	0,048
Peso (kg)	78,1±21,5	78,6±17,9	77,0±12,3	0,928
IMC (kg/m²)	28,4±5,4	28,1±5,2	28,9±5,0	0,802
Cintura (cm)	96,1±15,5	92,7±15,4	93,1±8,8	0,380
Masa Grasa (%)	33,6±8,0	31,9±10,1	33,7±9,5	0,428
Exceso grasa N1	36,4%	37,5%	41,5%	0,583
Exceso grasa N2	31,8%	37,7%	35,3%	
Grasa visceral (pt)	10,4±5,3	8,9±5,3	11,2±5,0	0,073
Glucosa (mg/dl)	98,8±17,8	94,5±18,4	93,9±11,1	0,325
CT (mg/dl)	223,2±38,8	215,4±41,7	219,8±44,6	0,474
c-LDL (mg/dl)	146,2±33,8	141,3±33,2	146,4±35,6	0,568
c-HDL (mg/dl)	58,5±14,0	59,5±14,0	60,8±11,3	0,822
TG (mg/dl)*	124,8±61,3	112,3±77,7	94,1±38,7	0,120
PAS (mmHg)	130,4±20,7	125,4±16,5	134,6±19,8	0,030
PAD (mmHg)	80,9±12,1	79,5±9,7	77,3±10,4	0,438

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre diferentes grupos de edad. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según la edad. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad y en la TA sistólica, siendo los que dormían más de 8 horas/día los que presentaban mayores cifras, seguidos de los que dormían menos de 6 horas.

Al analizar el efecto de la duración del sueño según el sexo, observamos diferencias estadísticamente significativas en las mujeres respecto a la grasa visceral (< 6 horas: 8,9±4,5 puntos, 6-8 horas: 7,3±3,6 puntos y > 8 horas: 9,2±2,8 puntos; p=0,043) y nivel de TG (< 6 horas: 119,6±53,0 mg/dl, 6-8 horas 100,5±54,6 mg/dl y más de 8 horas: 87,5±43,0 mg/dl; p=0,047). En la tabla 4.8 se detallan las diferencias vistas en hombres.

Tabla 4.8 Parámetros estadísticamente significativos en hombres según la duración del sueño habitual.

	< 6 horas (n=32)	6-8 horas (n= 164)	> 8 horas (n= 11)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	P*
Cintura (cm)	109,9±13,4	100,4±15,5	94,3±6,9	0,049
CT (mg/dl)	235,4 ±34,0	206,9 ± 38,2	201,0 ±45,6	0,03
c-LDL (mg/dl)	161,6 ±26,1	139±31,3	134,8±43,2	0,038
PAS (mmHg)	145± 20,0	130,5± 15,2	136,7±13,2	0,005
PAD (mmHg)	90,0±13,2	82,0 ±10,4	80,5±12,2	0,033

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre diferentes horas de sueño. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias el grado de horas de sueño nocturno. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

En el caso del estado ponderal, se observó en los participantes con obesidad diferencias estadísticamente significativas en el perímetro de la cintura (p=0,005), grasa visceral (p=0,019) y nivel de TG (p=0,013), siendo menores todos los parámetros en los obesos que dormían más de 8 horas. Por el contrario, se detectó en los individuos no obesos mayor circunferencia de la cintura cuando el sueño era menor de 6 horas o mayor de 8 horas (p<0,001).

Se llevó a cabo un estudio de correlación lineal con el fin de examinar la posible relación entre las horas diarias de sueño y variables antropométricas y de composición corporal (IMC; cintura, grasa visceral), así como con variables bioquímicas (colesterol total, c-HDL, c-LDL, glucemia y triglicéridos), PAS y PAD, calorías diarias y macronutrientes. Aunque se encontraron algunas

correlaciones negativas estadísticamente significativas, éstas fueron en todos los casos muy bajas, inferiores a un coeficiente de Pearson de 0,2. Al realizar el mismo análisis por sexos y obesidad detectamos la misma situación, con correlaciones muy bajas (datos no mostrados).

En relación con la calidad del sueño, el 44,3% de los sujetos manifestaron tener un sueño reparador (SR), el 39% a veces reparador (AVR) y un 16,7% no reparador (NR). No se encontraron diferencias entre el sexo y la calidad del sueño ($p=0,454$), pero sí respecto a la obesidad, siendo los obesos los que tenían una mayor prevalencia de mala calidad del sueño, figura 4.2.

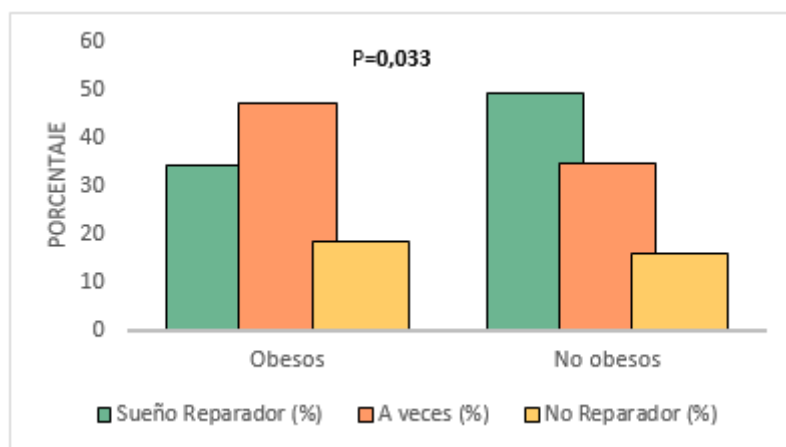


Figura 4.2 Valoración de la calidad de sueño entre obesos y no obesos.

Del mismo, al analizar según el grado de IMC, los participantes con normopeso fueron los que reportaron una mejor calidad del sueño con un 57,8% de los sujetos, seguidos de los que tenían sobrepeso, 42,5% de ellos y finalmente los obesos con un 33,6% ($p=0,018$).

Por otra parte, los individuos con nivel de estudio inferior presentaron una mayor prevalencia de sueño no reparador, seguidos de los que realizaron estudios primarios, 19,8% y por último los que realizaron estudios universitarios (10,5% diplomaturas y 9,4% licenciaturas) ($p=0,001$).

Posteriormente, se analizaron las diferencias en parámetros relacionados con la obesidad respecto a la calidad del sueño, siendo menor estos valores en los sujetos que manifestaron tener un sueño nocturno reparador (Tabla 4.9).

Tabla 4.9 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, bioquímicos y tensión arterial y la calidad del sueño nocturno.

	No reparador (n=54)	Sí reparador (n=143)	A veces reparador (n=126)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	49±12	45±16	48±13	0,085
Peso (kg)	79,9±21,8	76,1±14,3	80,6±19,9	0,101
IMC (kg/m²)	29,2±5,5	27,2±4,7	28,9±5,5	0,009
Cintura (cm)	96,5±16,3	90,4±13,5	95,4±15,8	0,006
Masa Grasa (%)	34,3±8,8	30,3±10,3	33,8±9,1	0,004
Exceso grasa N1	27,8%	27,5%	32,3%	0,040
Exceso grasa N2	42,6%	30,3%	42,7%	
Grasa visceral (pt)	10,6±5,4	8,5±5,2	9,7±5,2	0,024
Glucosa (mg/dl)	102,7±31,2	93,1±14,2	94,4±13,4	0,003
CT (mg/dl)	217,1±40,0	213,7±42,5	222,9±39,1	0,184
c-LDL (mg/dl)	141,5±32,9	140,3±34,0	146,9±31,7	0,244
c-HDL (mg/dl)	59,2±14,6	59,8±13,3	59,7±14,4	0,909
TG (mg/dl)*	134,8±129,53	103,2±52,3	116,7±61,6	0,06
PAS (mmHg)	128,3±17,1	125,9±15,2	127,0±20,1	0,672
PAD (mmHg)	81,2±10,4	77,8±9,1	80,9±10,9	0,02

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la calidad del sueño. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según la calidad del sueño nocturno.

*Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Al analizar por sexo, observamos en los hombres las mismas diferencias estadísticamente significativas halladas en la población total. En cambio, en las mujeres, solo se detectaron diferencias en el nivel de grasa visceral (Figura 4.3). Cabe destacar que la media de edad de las mujeres con mala calidad de sueño fue mayor que los otros dos grupos (p=0,004).

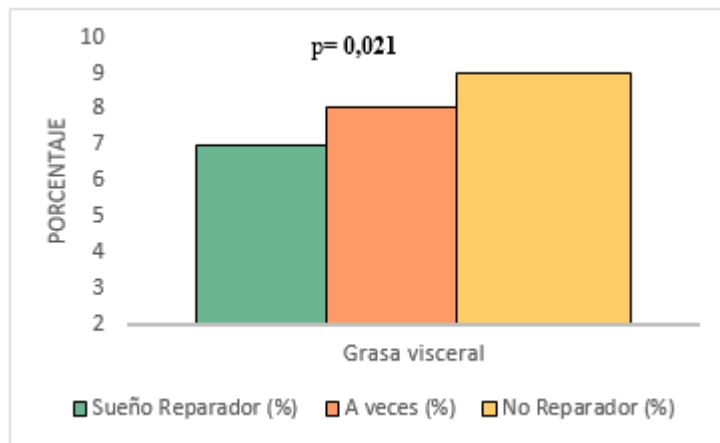


Figura 4.3 Diferencias en la grasa visceral según la calidad del sueño reportada en mujeres.

Al mismo tiempo, se observó que la calidad del sueño no presentaba la misma influencia en los parámetros analizados entre obesos y no obesos. A pesar de mostrar diferencias estadísticamente significativas en los participantes con un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ con la edad (SR: 43 ± 17 ; AVR: 47 ± 14 y NR: 50 ± 13 ; $p=0,041$), glucemia (SR: $90,8 \pm 13,7$; AVR: $91,1 \pm 9,0$ y NR: $103,5 \pm 37,3$; $p=0,002$), TG (SR: $94,5 \pm 50,4$; AVR: $96,4 \pm 43,6$ y NR: $147,4 \pm 159,1$; $p=0,015$), %MG (SR: $27,4 \pm 9,6$; AVR: $30,6 \pm 8,7$ y NR: $31,9 \pm 8,8$; $p=0,013$), en los sujetos obesos no se encontró ninguna diferencia.

Respecto a la AF, los participantes con sueño no reparador presentaron una mayor prevalencia de sedentarismo e inactividad física (NR: 48,1% sedentarios, SR: 27,5% sedentarios y AVR: 32,3%; $p=0,022$). Con relación a la realización de algún tipo de deporte de forma habitual, solamente un 35,2% de los que manifestaron no tener buena calidad del sueño realizaban AF, por el contrario, más de la mitad de los que presentaban un sueño reparador (52,1%) realizaban habitualmente deporte y por último un 46% de los individuos con AVR ($p=0,102$).

Por último, se estudió las diferencias en la composición de la dieta según el sueño, sin mostrar diferencias por grupos de calidad de descanso nocturno.

4.2.3.2.4 Consumo de Alcohol

De los participantes se obtuvo la frecuencia semanal de consumo de alcohol y se estimaron los gramos de alcohol consumidos diariamente.

Posteriormente se clasificó a éstos tres categorías, abstemios (no consumen ninguna cantidad diaria de alcohol), bebedores moderados (consumo de 1-40g/día en hombres y 1-20 g/día en mujeres) y consumidores de riesgo (\geq de 40g/día en hombres y \geq de 20g/día en mujeres).

El 24,9% de los encuestados era abstemio (31,0% de las mujeres y el 15,0% de los hombres), el 40,6% presentaba un consumo moderado (31,3% de las mujeres y el 55,4% de los hombres) y un 34,6% tenía un consumo de alcohol de riesgo (37,7% mujeres *vs* al 29,6% hombres), presentando diferencias estadísticamente significativas por sexo ($p < 0,001$).

La media de alcohol consumida por la población en el grupo de bebedores fue de $32,11 \pm 30,65$ gramos de alcohol/día, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ($34,9 \pm 33,5$ g/día en hombres *vs* $29,9 \pm 27,5$ g/día en mujeres; $p = 0,001$)

En relación con el nivel de estudios alcanzados, se observaron diferencias estadísticamente significativas con el consumo de alcohol, siendo los que tenían estudios universitarios los que más alcohol consumían y en contraposición los que habían alcanzado niveles de estudio primarios los que su ingesta era menor. Estas diferencias estadísticamente significativas se vieron en la ingesta de cerveza, vino tinto y blanco, cubalibre y Martini ($p < 0,001$) (datos no mostrados).

En la tabla 4.10, se presenta la media de consumo de alcohol según tipo de bebida por sexo y estado ponderal.

Al igual que la ingesta de bebidas alcohólicas diarias, en fin de semana, los hombres fueron los que consumieron con mayor frecuencia bebidas alcohólicas, exceptuando el Martini que fue más consumido por las mujeres. Además, observamos que los obesos consumían menos cerveza y cubatas los fines de semana que los no obesos ($< 0,001$).

Tabla 4.10 Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana en la población total, por sexo y obesidad.

	Total (n=1430)	Hombres (n=546)	Mujeres (n=884)		No obesos (n=1091)	Obesos (n=316)	
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	P*	Media±DE	Media±DE	P*
Cerveza	2,8±3,3	3,4±3,2	2,5±3,4	<0,001	2,8±3,3	3,1±3,6	0,167
Vino blanco	1,8±3,4	2,0±3,5	1,7±3,3	0,121	2,0±3,5	1,4±3,0	0,002
Vino tinto	2,5±3,6	3,0±3,7	2,1±3,5	<0,001	2,5±3,6	2,3±3,5	0,437
Cava	1,5±1,7	1,7±3,5	1,4±3,3	0,214	1,6±3,4	1,5±3,3	0,777
Carajillo	0,4±1,1	0,8±2,3	0,1±1,1	<0,001	0,4±1,6	0,6±2,1	0,057
Coñac	0,2±1,7	0,4±1,7	0,04±0,6	<0,001	0,1±1,0	0,2±1,4	0,253
Whisky	0,4±3,0	0,8±2,4	0,1±1,1	<0,001	0,4±1,7	0,4±1,8	0,603
Cubata	1,2±1,2	6,8±1,0	6,8±1,0	0,107	1,3±3,1	1,1±2,9	0,399
Anís	0,2±1,1	0,3±1,6	0,1±0,7	0,001	0,2±1,6	0,2±1,2	0,765
Cazalla	0,2±2,4	0,3±1,5	0,07±0,8	0,002	0,2±1,4	0,1±1,0	0,581
Martini	0,7±2,0	0,6±2,2	0,8±2,5	0,186	0,8±2,5	0,6±2,2	0,182
Vermut	0,5±2,3	0,5±2,1	0,5±2,0	0,641	0,5±2,0	0,6±2,2	0,308

P:* valor obtenido mediante un test de Chi- Cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres y entre obesos y no obesos.

Respecto al estilo de vida, el 48,9% de los fumadores se clasificaron en el grupo de alta ingesta de alcohol, mientras que solamente el 7,3% de los abstemios eran fumadores ($p<0,001$).

No se observaron diferencias en la realización de AF, ni en la ADM entre los grupos de consumo de alcohol.

Respecto a las horas de sueño, detectamos que los participantes con una ingesta moderada de alcohol eran los que más dormían ($p=0,019$) (datos no mostrados).

Respecto a las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular según la ingesta de alcohol. Se observó en los abstemios un mayor % de Masa Grasa (abstemios: 30,9%, consumo moderado: 26,7% y consumo de riesgo: 29,5%; $p<0,001$), exceso de grasa (abstemios: $2,1\pm0,8$, consumo moderado: $1,9\pm0,8$ y consumo de riesgo: $1,9\pm0,8$; $p=0,014$), CT total (abstemios: $202,9\pm40,2$, consumo moderado: $203,3\pm38,7$ y consumo de riesgo: $208,4\pm40,1$ mg/dl; $p=0,058$) y mayor IMC (abstemios: $26,9\pm6,1$, consumo moderado: $26,5\pm5,2$ y consumo de riesgo: $26,0\pm4,6$ kg/m²; $p=0,054$), respecto a los que ingerían alcohol.

Respecto al riesgo de obesidad, se detectó en aquellos individuos que no consumían alcohol o su consumo era moderado, un mayor riesgo de obesidad respecto a los que tenían una ingesta elevada de etanol, (OR= 1,641 IC95% (1,23-2,18) $p=0,001$), incluso tras ajustar por variables de confusión como la edad, sexo, sedentarismo, ADM, fumador y kcal diarias, OR= 1,748 IC95% (1,16-2,63) $p=0,007$).

Al analizar por sexo, se observó un menor riesgo de fenotipos intermedios de enfermedad cardiovascular en las mujeres que tenían un consumo moderado de alcohol respecto al IMC ($p=0,006$), exceso de grasa ($p=0,003$), grasa visceral ($p=0,036$), glucosa ($p=0,070$), PAS ($p=0,031$) y PAD ($p=0,036$). Fueron las mujeres que no consumían nada de alcohol las que tuvieron un peor perfil cardiometabólico en nuestra población. En el caso de los hombres, un consumo de riesgo de alcohol se asoció con mayor concentración de CT total ($p=0,021$). Asimismo, los hombres con consumo moderado de alcohol mostraron mayor nivel de c-HDL (abstemios: $48,8\pm 10,8$, consumo moderado: $54,3\pm 17,3$ y consumo de riesgo: $52,9\pm 13,0$ mg/dl; $p=0,018$).

Por último, se analizó la composición de la dieta, presentando los consumidores de riesgo un mayor consumo calórico diario (kcal), seguidos de los consumidores moderados ($p=0,008$). Respecto a los macronutrientes, los altos consumidores de alcohol mostraron un mayor porcentaje de proteínas ($p=0,061$) y de grasas ($p<0,001$), así como AGM ($p<0,001$), AGP ($p=0,001$) y AGS ($p=0,003$). En cambio, se vio en los abstemios que consumían más cantidad de HC ($p<0,001$).

Al analizar el tipo de alimentos consumidos, se detectó una mayor ingesta de alimentos de repostería en los abstemios ($p=0,002$) y un mayor consumo de frutos secos ($p=0,001$) y verduras ($p=0,001$) en los que tenían una alta ingesta de alcohol.

4.2.3.2.5 Dieta

Se realizaron los cálculos del consumo de calorías y macronutrientes basado en el cuestionario de frecuencia de alimentos autoreferido. La información sobre la ingesta de carbohidratos, proteína y grasa se ha obtenido en valores absolutos (g/día) y en % de las calorías totales, así como los principales tipos de ácidos grasos (AGM, AGP y AGS).

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en el consumo de energía total, hidratos de carbono, proteínas, lípidos, AGM, AGP

y AGS todos ellos expresados en g/d, siendo los hombres los que tenían un mayor consumo en todas las variables mencionadas. Además, los obesos mostraron un menor consumo de carbohidratos y mayor de proteínas. En la Tabla 4.11 se muestran los promedios del consumo de los principales macronutrientes en la población total estudiada, por sexos y obesidad.

Tabla 4.11 Promedio del consumo de macronutrientes en la población total y de acuerdo al sexo y a la presencia de obesidad.

	Total (n=1437)	Hombres (n=547)	Mujeres (n=890)		Obesos (n=320)	No obesos (n=1097)	
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	P*	Media±DE	Media±DE	P*
Ener. (kc/d)	2489±609	2570±632	2440±589	<0,001	2470±618	2495±607	0,522
HC (g/d)	274,3±67,6	282,4±69,4	269,4±65,9	<0,001	270,0±69,6	275,6±67,1	0,195
HC (% kc)	44,2±3,9	44,1±3,9	44,3±3,9	0,411	43,8±4,1	44,3±3,8	0,033
Prot. (g/d)	119,0±29,5	122,2±30,3	117,0±28,8	0,001	120,2±30,2	118,6±29,3	0,398
Prot. (% kc)	19,2±1,9	19,1±2,0	19,3±1,9	0,183	19,6±2,0	19,1±1,9	<0,001
Grasa (g/d)	96,4±28,3	100,7±29,3	93,8±27,4	<0,001	95,9±28,3	96,5±28,3	0,711
Grasa (%kc)	34,6±3,8	35,0±3,8	34,3±3,8	0,002	34,7±3,9	34,6±3,8	0,526
AGM (g/d)	36,6±10,4	38,2±10,8	35,5±10,1	<0,001	36,4±10,3	36,6±10,5	0,85
AGP (g/d)	20,3±6,6	21,1±6,9	19,7±6,3	<0,001	19,9±6,5	20,4±6,6	0,221
AGS (g/d)	29,5±6,7	30,9±9,9	28,7±9,4	<0,001	29,5±9,7	29,5±9,7	0,874

*P**: valor *P* (*T student*) en la comparación de las variables entre hombres y mujeres y entre obesos y no obesos. *Ener*: energía total consumida; *HC*: hidratos de carbono; *Prot*: proteínas; *AGM*: ácidos grasos monoinsaturados; *AGP*: ácidos grasos poliinsaturados; *AGS*: ácidos grasos saturados; *kc/d*: kilocalorías por día; *g/d*: gramos al día; *% kc*: porcentaje de kilocalorías correspondientes respecto al total.

En relación con el estilo de vida, observamos que los no fumadores consumían menos grasas (34,4% de las kcal totales vs 35,2%; $p=0,001$), y más HC (44,3% vs 43,6%; $p=0,005$), respecto a los fumadores.

Los participantes que realizaban actividad física de forma habitual consumían una mayor cantidad en gramos de proteínas (no AF: 119,5±28,8; sí AF: 125,2±29,9; $p=0,035$) y mayor cantidad de AGP, en el límite de la significación estadística (no AF: 28,8±9,6; sí AF: 30,3±9,8; $p=0,051$).

Además, al evaluar un estilo de vida sedentario, observamos que los sujetos no sedentarios tenían un mayor consumo energético, de HC, grasas, AGM,

AGP y AGS que los sedentarios con diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

4.2.3.2.5.1 Características cualitativas de la dieta

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

Se observó un alto consumo de vegetales y fruta (3,3 y 2,7 raciones/día, respectivamente); carnes rojas (8 raciones/semana), pescados y mariscos (casi 5 raciones/sem), lácteos (3 raciones/día), refrescos azucarados (2 raciones/día) y repostería (9 raciones/semana), un consumo moderado de frutos secos (3,2 raciones/sem) carnes blancas (3 raciones/sem) y legumbres (2 raciones/sem) y un bajo consumo de cereales (2,3 raciones/día) (Figura 4.4).

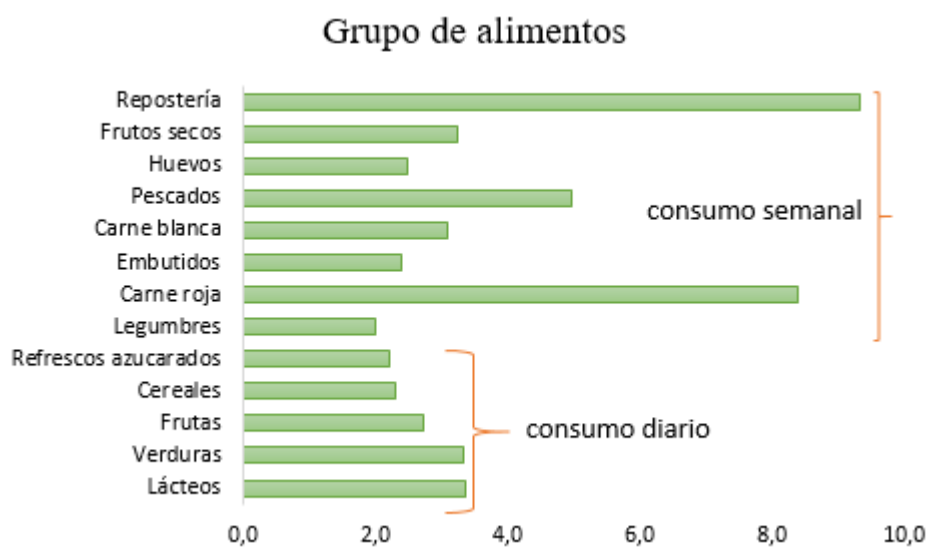


Figura 4.4 Promedio de consumo de grupos de alimentos consumidos semanalmente y diariamente. Patrón de alimentación de la población.

Las mujeres tuvieron un mayor consumo de alimentos con contenido energético bajo, como frutas, verduras y lácteos, y por el contrario, los hombres mostraron una mayor ingesta de alimentos con elevado contenido energético (Tabla 4.12).

Tabla 4.12 Consumo promedio en el total de la población y por sexo de los distintos grupos de alimentos.

	Total (n=1399)	Hombres (n=540)	Mujeres (n=840)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Lácteos (rac/sem)	23,54 ± 13,64	21,38 ± 12,35	24,88 ± 14,22	<0,001
Carne roja (rac/sem)	8,39 ± 5,85	21,38 ± 5,9	8,28 ± 21,38	0,354
Embutidos (rac/sem)	2,41 ± 3,0	2,97 ± 21,38	2,06 ± 24,08	<0,001
Pescado (rac/sem)	4,96 ± 4,26	4,8 ± 21,38	5,06 ± 8,28	0,273
Verduras (rac/sem)	23,36 ± 17,75	20,73 ± 15,3	24,97 ± 18,93	<0,001
Cereales (rac/sem)	16,11 ± 8,38	17,1 ± 8,15	15,51 ± 8,47	0,001
Legumbres (rac/sem)	2,01 ± 2,26	2,14 ± 2,59	1,93 ± 2,04	0,110
Frutas (rac/sem)	18,99 ± 15,96	17,54 ± 15,01	19,89 ± 16,46	0,006
Frutos secos (rac/sem)	3,22 ± 4,43	4,05 ± 4,99	2,72 ± 3,96	<0,001
Repostería (rac/sem)	9,33 ± 9,68	9,43 ± 9,87	9,26 ± 9,57	0,758
Huevos (rac/sem)	2,49 ± 2,68	2,76 ± 2,41	2,32 ± 2,82	0,003
Carnes blancas (rac/sem)	3,08 ± 2,76	3 ± 2,87	2,14 ± 2,68	0,387
Refrescos (rac/sem)	15,50 ± 11,0	16,21 ± 11,17	15,06 ± 10,88	0,093

*P**: valor *P* (*T student*) en la comparación del consumo de diferentes grupos de alimentos entre hombres y mujeres. *Rac/sem*: número de raciones consumidas por semana

Respecto al análisis cualitativo de la dieta según el estado ponderal, observamos un mayor consumo en obesos de alimentos proteicos y en algunos casos considerados grasos (embutidos, carnes rojas y carnes blancas). Sin embargo, alimentos con cierta controversia debido a su contenido en grasas, como los frutos secos, fue más consumido por los no obesos (Tabla 4.13).

Tabla 4.13 Consumo promedio en el total de la población y por sexo de los distintos grupos de alimentos.

	Total (n=1399)	No Obesos (n=1085)	Obesos (n=314)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Lácteos (rac/sem)	23,54 ± 13,64	23,25 ± 13,26	24,62 ± 14,79	0,122
Carne roja (rac/sem)	8,39 ± 5,85	8,08 ± 5,57	9,36 ± 6,4	0,001
Embutidos (rac/sem)	2,41 ± 3,0	2,29 ± 2,76	2,76 ± 3,61	0,016
Pescado (rac/sem)	4,96 ± 4,26	4,85 ± 3,84	5,28 ± 5,51	0,123
Verduras (rac/sem)	23,36 ± 17,75	23,04 ± 17,83	24,66 ± 17,84	0,164
Cereales (rac/sem)	16,11 ± 8,38	16,13 ± 8,51	15,89 ± 7,88	0,671
Legumbres (rac/sem)	2,01 ± 2,26	1,99 ± 1,63	2,08 ± 2,75	0,573
Frutas (rac/sem)	18,99 ± 15,96	19,18 ± 16,53	18,37 ± 13,91	0,432
Frutos secos (rac/sem)	3,22 ± 4,43	3,38 ± 4,59	2,64 ± 3,71	0,009
Repostería (rac/sem)	9,33 ± 9,68	9,45 ± 9,7	8,93 ± 9,73	0,406
Huevos (rac/sem)	2,49 ± 2,68	2,55 ± 2,85	2,31 ± 2,07	0,163
Carnes blancas (rac/sem)	3,08 ± 2,76	2,94 ± 2,62	3,59 ± 16,13	<0,001
Refrescos (rac/sem)	15,50 ± 11,0	15,76 ± 15,89	14,55 ± 1,99	0,090

*P**: valor *P* (*T student*) en la comparación del consumo de diferentes grupos de alimentos entre obesos y no obesos. *Rac/sem*: número de raciones consumidas por semana

En relación con las diferencias de consumo de alimentos según la edad, detectamos que los participantes más jóvenes fueron los que tuvieron una dieta de peor calidad nutricional, al consumir mayor cantidad de embutidos a la semana, repostería, cereales, así como menores cantidades de pescado, verduras, frutas y frutos secos. En la figura 4.5 se muestran los grupos de alimentos con diferencias estadísticamente significativas por edad.

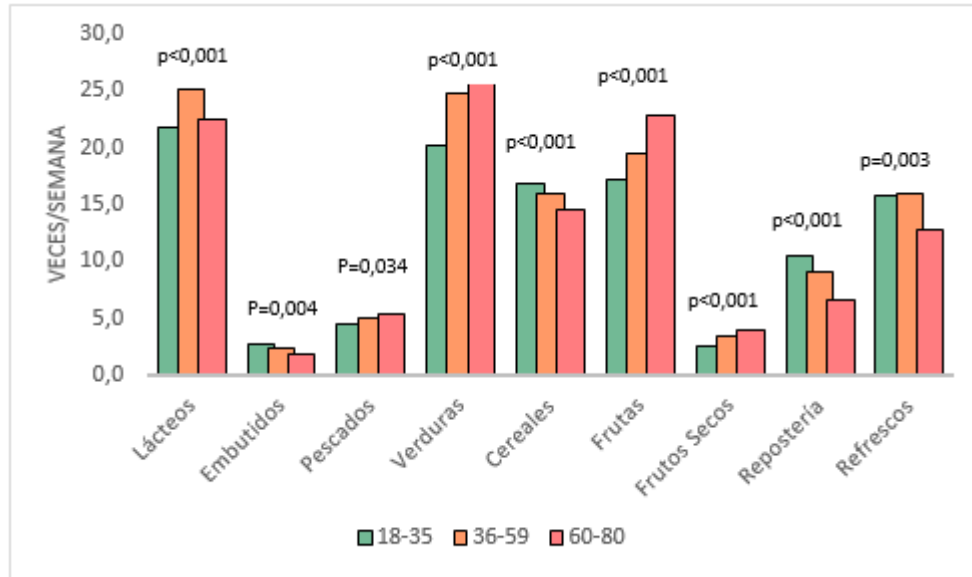


Figura 4.5 Diferencias en el consumo de grupos alimentos por edad.

En relación con algunos factores del estilo de vida (tabaquismo y sedentarismo) observamos que los participantes con estilos de vida menos saludables, fueron además, los que tenían una peor ingesta en algunos grupos de alimentos. Los fumadores consumían menos fruta (no fumadores $20,0 \pm 16,5$ veces/sem; fumadores $15,5 \pm 13,5$ veces/sem; $p < 0,001$) y más refrescos azucarados (no fumadores $14,9 \pm 10,8$ veces/sem; fumadores $17,2 \pm 11,4$ veces/sem; $p = 0,001$).

Igualmente, los participantes que realizaban habitualmente AF mostraron un mayor consumo de legumbres (no AF $1,7 \pm 1,7$ veces/sem; sí AF $2,3 \pm 2,4$ veces/sem; $p = 0,007$) y de frutos secos (no AF $2,9 \pm 3,9$ veces/sem; sí AF $4,1 \pm 4,7$ veces/sem; $p = 0,005$), y una menor ingesta de refrescos azucarados (no AF $16,4 \pm 11,2$ veces/sem; sí AF $13,6 \pm 9,9$ veces/sem; $p = 0,005$).

4.2.3.2.6 Adherencia a la Dieta Mediterránea

Se valoró la relación entre el seguimiento del patrón alimentario mediterráneo y la obesidad y otros factores asociados mediante la adherencia de los participantes a la Dieta Mediterránea a través del cuestionario de los 14 puntos.

La población analizada tenía una adherencia media a la DM de $8,6 \pm 2,2$ puntos y ninguno de los sujetos obtuvo una puntuación óptima de 14 puntos ni puntuaciones inferiores a 3 puntos. No hubo diferencias entre hombres y mujeres ($8,7 \pm 2,0$ puntos en hombres y $8,5 \pm 2,2$ puntos en mujeres; $p=0,417$). Se observó que la mayor parte de nuestra población tenían una puntuación media-alta, ya que la mayoría obtuvieron una puntuación de 7 puntos (14,6%), 8 (15,3%), 9 (19,7%) y 10 puntos (14,6%).

Los individuos sin obesidad mostraron una mayor puntuación a la ADM ($8,7 \pm 2,2$ puntos) que los obesos ($8,3 \pm 2,2$ puntos; $p=0,041$), al igual que los participantes de edad avanzada (18 a 35 años: $8,1 \pm 2,2$ pts, 36-59 años: $8,6 \pm 2,1$ pts y 60-80: $9,3 \pm 2,5$; $p<0,001$).

Se realizó un punto de corte en la escala total de 14 puntos a partir de la media de la población ($8,6 \pm 2,1$ puntos) para realizar dos grupos con igual porcentaje de individuos en función del grado de adherencia a la Dieta Mediterránea. Este punto de corte coincidió con el realizado en el estudio PREDIMED (Estruch R et al, 2013). Así, los que tenían una baja adherencia a la Dieta Mediterránea fueron los que obtuvieron una puntuación de 3 a 8 puntos (45,6%) y los que adquirieron entre 9 y 14 puntos se clasificaron como alta adherencia a la Dieta Mediterránea (54,4%).

Se estudió las diferencias en el consumo de alimentos y de macronutrientes y se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el % de proteínas totales (alta ADM: $19,6 \pm 1,6\%$ y baja ADM: $19,1 \pm 1,8\%$; $p=0,001$) y % de grasas (alta ADM: $34,4 \pm 3,6\%$ y baja ADM: $35,1 \pm 3,4\%$; $p=0,017$), así como en el consumo semanal de pescado ($p=0,011$), legumbres ($p<0,001$), frutas ($p=0,003$) y verduras ($p<0,001$), siendo más consumidos en todos los casos por los individuos con alta ADM.

Según el grado de adherencia a la DM, el 56,1% de los no obesos tiene una alta adherencia frente al 50,3% de los obesos ($p=0,114$). Se observó que una baja adherencia a la Dieta Mediterránea ajustada por sexo y edad se asocia con un mayor riesgo de obesidad (OR= 1,121 IC95% (1,03-1,22) $p=0,008$). Tras estratificar por sexo, se perdió esta asociación en hombres ($p=0,520$),

manteniéndose en mujeres (OR= 1,2 IC95% (1,06-1,3) p=0,003), incluso tras ajustar por edad (OR= 1,185 IC95% (1,07-1,32) p=0,001) (Figura 4.6).

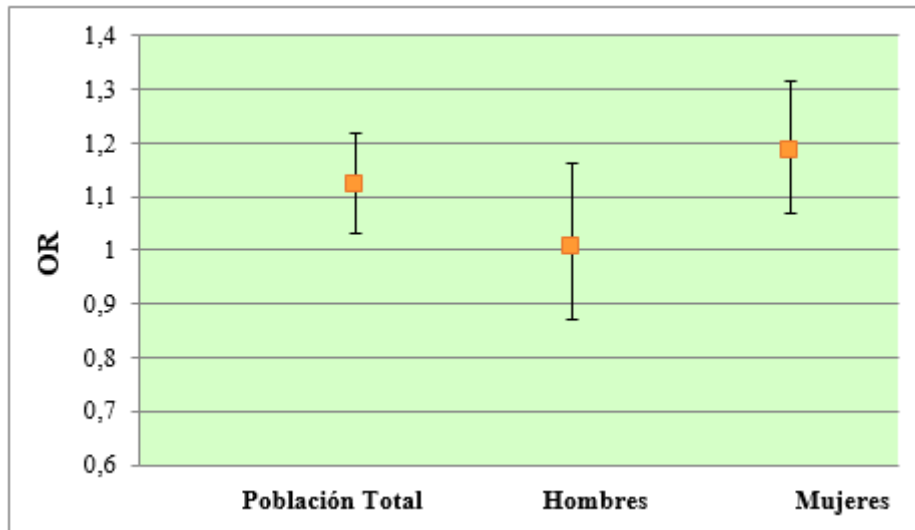


Figura 4.6 Riesgo de obesidad (OR) asociado a la adherencia a la Dieta Mediterránea en la muestra estudiada tras ajustar por sexo y edad en el total de la población.

Al analizar las diferencias entre parámetros relacionados con la obesidad y la ADM, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, como muestra la tabla 4.14. Sin embargo, tras ajustar por variables confusoras detectamos diferencias estadísticamente significativas entre la ADM y la cintura ($p<0,001$), masa grasa ($p=0,033$), peso ($p=0,019$), IMC ($p=0,012$) niveles de c-HDL ($p=0,007$) y de TG ($p=0,045$), mostrando los sujetos con baja ADM un peor perfil cardiometabólico.

Tabla 4.14 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre individuos que consumen una dieta con elevado o bajo grado de adherencia a la DM en la muestra de estudio.

	Alta Adherencia (n= 269)	Baja Adherencia (n= 311)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	47,0 ± 15,0	44,3 ± 14,1	0,022
Peso (kg)	76,2 ± 16,1	78,0 ± 18,0	0,189**
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 5,0	28,3 ± 5,5	0,094**
Cintura (cm)	92,0 ± 14,5	93,1 ± 14,9	0,356**
Masa grasa (%)	31,8 ± 9,2	32,7 ± 9,7	0,28**
Exceso grasa N1	31,5%	33,5%	0,556
Exceso grasa N2	35,6%	31,3%	
Grasa Visceral (pt)	8,9 ± 5,0	8,7 ± 5,2	0,733
Glucosa (mg/dl)	95,4 ± 20,7	94,7 ± 19,6	0,703
CT (mg/dl)	213,6 ± 39,2	211,1 ± 41,7	0,466
c-LDL (mg/dl)	138,8 ± 31,4	137,5 ± 33,2	0,62
c-HDL (mg/dl)	60,5 ± 14,7	58,3 ± 13,5	0,072**
TG (mg/dl)*	106,8 ± 54,2	114,7 ± 77,0	0,35**
PAS (mmHg)	124,4 ± 19,1	124,9 ± 15,7	0,754
PAD (mmHg)	77,9 ± 10,8	78,7 ± 10,3	0,32

P*: valor P (T student) en la comparación de las variables entre individuos con alta adherencia a la Dieta Mediterránea y baja ADM. * Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; De: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, IMC, sedentarismo y tratamiento hipolipemiente.

Respecto a los casos de obesidad, los que presentaban una menor ADM mostraron un mayor porcentaje de masa grasa que los que tenían una alta ADM (p=0,010).

4.2.3.3 Preferencias alimentarias

Las preferencias alimentarias se evaluaron utilizando un cuestionario que incluía los principales alimentos de nuestra dieta y se cuantificaron con una escala de la 0 nula preferencia al 3 máxima preferencia. Hubo diferencias

estadísticamente significativas en las preferencias según sexo. Las mujeres obtuvieron una mayor puntuación en alimentos de menor contenido calórico, como en la preferencia por la leche semi o desnatada, el pescado blanco, queso fresco, judías verdes, brécol y coliflor, alcachofas, espinacas y frutas, así como en las especias y el chocolate. Por el contrario, las mujeres valoraron con menor puntuación sabores fuertes, como el amargo, picante y agrio. En la tabla 4.15, se presentan los resultados de este análisis para la población y según sexo.

Tabla 4.15 Diferencias en las preferencias alimentarias y de sabores en la población total y por sexo.

Preferencias	Total (n=1417)	Hombres (n=534)	Mujeres (n=866)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Leche entera	1,4 ± 1,2	1,7 ± 1,1	1,2 ± 1,2	< 0,001
Leche desnatada/semi	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,0	2,0 ± 1,0	< 0,001
Yogur entero	1,7 ± 1,1	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,2	0,001
Huevos	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,8	0,003
Carnes rojas	2,1 ± 1,0	2,4 ± 0,8	1,8 ± 1,0	< 0,001
Pescado blanco	2,3 ± 0,8	2,2 ± 0,8	2,4 ± 0,8	< 0,001
Quesos curados	2,3 ± 1,0	2,4 ± 0,9	2,2 ± 1,1	0,003
Quesos frescos	2,2 ± 1,0	2,0 ± 0,9	2,3 ± 0,9	< 0,001
Embutidos curados	2,4 ± 0,8	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,9	< 0,001
Pan blanco o integral	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,7	0,025
Judías verdes, guisantes	1,9 ± 1,0	1,8 ± 0,9	2,0 ± 1,0	< 0,001
Brécol, coliflor...	1,5 ± 1,1	1,3 ± 1,0	1,7 ± 1,2	< 0,001
Alcachofas, espinacas...	2,0 ± 1,0	1,8 ± 1,0	2,2 ± 1,0	< 0,001
Naranja, mandarinas	2,5 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,7	0,010
Otras frutas frescas	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,7	0,014
Mantequilla	1,3 ± 1,0	1,2 ± 1,0	1,3 ± 1,0	0,004
Mayonesa	1,6 ± 1,0	1,5 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,007
Ajoaceite	1,8 ± 1,0	1,9 ± 1,0	1,7 ± 1,1	0,001
Picantes	1,2 ± 1,0	1,4 ± 1,0	1,0 ± 1,1	< 0,001
Especias	2,1 ± 0,9	2,0 ± 0,9	2,2 ± 0,9	0,001
Chocolate	2,4 ± 0,8	2,3 ± 0,9	2,5 ± 0,8	0,012
Azúcar	1,8 ± 1,0	1,9 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,001
Sabor amargo	0,61 ± 0,8	0,7 ± 0,9	0,6 ± 0,8	< 0,001
Sabor picante	1,2 ± 1,0	1,5 ± 1,0	1,0 ± 1,0	< 0,001
Sabor agrio	0,6 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,012

P*: valor P (T student) en la comparación de las preferencias alimentarias y de sabores en la población total y según hombres y mujeres. Semi: leche semidesnatada.

En la tabla (Tabla 4.16) se muestran las diferencias en las preferencias alimentarias y de sabores en función de la obesidad. Se observaron diferencias estadísticamente significativas, según estado ponderal, en las preferencias por las aves, cereales de desayuno, embutidos, legumbres, judías verdes, aceite de girasol, mantequilla y salazones ($p < 0,005$).

Tabla 4.16 Diferencias en las preferencias alimentarias y de sabores en la población total y en función de la obesidad.

Preferencias	Total (n=1417)	Obesos (n=313)	No obesos (n=1084)	P*
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	
Aves	2,3 \pm 0,8	1,3 \pm 1, 2	2,3 \pm 0,8	0,002
Cereales de desayuno	1,6 \pm 1,0	1,4 \pm 1,1	1,6 \pm 1,1	< 0,001
Embutidos curados	2,4 \pm 0,8	2,5 \pm 0,7	2,3 \pm 0,9	0,015
Legumbres	2,4 \pm 0,8	2,2 \pm 0,8	2,1 \pm 0,9	0,001
Judías verdes, guisantes	1,9 \pm 1,0	2,1 \pm 0,9	1,9 \pm 1,0	0,002
Aceite de girasol	0,8 \pm 0,8	1,0 \pm 0,9	0,9 \pm 0,8	0,049
mantequilla	1,3 \pm 1,0	1,2 \pm 1,0	1,3 \pm 1,0	0,046
salazones	1,5 \pm 1,1	1,7 \pm 1,1	1,5 \pm 1,0	< 0,001

P*: valor P (T student) en la comparación de las preferencias alimentarias y de sabores en la población total y según obesidad.

Posteriormente, analizando la correlación lineal entre las preferencias por determinados alimentos y su consumo, observamos correlaciones positivas débiles (0,300-0,200) y estadísticamente significativas en la mayor parte de ellos, es decir, a una mayor preferencia por un alimento, mayor consumo de este. Los alimentos en los que encontramos esta correlación fueron: yogur (entero y desnatado), carnes rojas, huevos, aves, pescados (blanco y azul), embutidos, pan, pasta, legumbres, verduras, frutas, frutos secos. Además, detectamos correlaciones positivas fuertes y estadísticamente significativas entre la preferencia y el consumo por la leche (entera, semidesnatada y desnatada) ($r=0,400$) y alimentos dulces ($r=0,605$).

Se analizó a partir de las puntuaciones realizadas desde 0, desagrado total, hasta 3 puntos, sabor favorito, la influencia de las preferencias por ciertos alimentos y parámetros de riesgo cardiovascular.

En las tablas 4.17, 4.18 y 4.19, se presentan algunos datos más relevantes de alimentos incluidos o menos consumidos en una dieta típica Mediterránea, observándose un mejor perfil cardiometabólico en los que reportaron agrado por el

aceite de oliva y desagrado por embutidos o carnes rojas. Cabe destacar que los individuos que manifestaron desagrado a frutas y verduras mostraron menores valores de composición corporal y bioquímicos ($p < 0,05$), pero sin embargo, no hubo en este tipo de alimentos una correlación lineal entre la preferencia y su ingesta.

Tabla 4.17 Diferencias entre parámetros antropométricos, composición corporal y bioquímicos según el grado de preferencias de aceite de oliva.

	Desagrado (n=17)	Neutro (n=59)	Bueno (n=269)	Favorito (n=1070)	
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	P*
% Masa Grasa	29,9 \pm 10,3	28,9 \pm 10,6	26,7 \pm 10,6	29,4 \pm 10,0	0,02
Grasa visceral (pt)	6,2 \pm 5,9	6,2 \pm 5,9	6,5 \pm 5,4	7,5 \pm 5,1	0,009
CT (mg/dl)	229,1 \pm 32,95	199,8 \pm 41,8	206,6 \pm 38,9	205,1 \pm 39,6	0,001
c-LDL (mg/dl)	151,3 \pm 31,4	123,0 \pm 30,6	126,9 \pm 35,4	132,0 \pm 33,1	0,005
TG (mg/dl)*	137,1 \pm 122,8	88,0 \pm 47,4	100,4 \pm 53,8	106,4 \pm 64,4	0,002

*P**: valor *P* en la comparación de las variables estudiadas entre las preferencias de consumo de aceite de oliva. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de preferencia alimentaria. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG. DE: Desviación estándar; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Tabla 4.18 Diferencias entre parámetros antropométricos, composición corporal y bioquímicos según el grado de preferencias de embutidos.

	Desagrado (n=53)	Neutro (n=150)	Bueno (n=407)	Favorito (n=803)	
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	P*
Peso (kg)	68,0 \pm 18,2	70,4 \pm 15,4	72,5 \pm 15,5	73,9 \pm 17,0	< 0,001
IMC (kg/m²)	24,9 \pm 5,9	25,8 \pm 5,3	26,2 \pm 5,0	26,9 \pm 5,4	0,007
Cintura (cm)	83,4 \pm 17,0	85,9 \pm 14,2	87,7 \pm 13,7	90,6 \pm 15,3	< 0,001
Grasa visceral (pts)	5,7 \pm 5,2	6,4 \pm 5,1	6,8 \pm 4,6	7,8 \pm 4,9	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	63,3 \pm 16,8	63,4 \pm 14,5	61,4 \pm 16,2	59,1 \pm 16,0	0,003

*P**: valor *P* en la comparación de las variables estudiadas entre las preferencias de consumo de embutidos. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de preferencia alimentaria. DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Tabla 4.19 Diferencias entre parámetros antropométricos, composición corporal y bioquímicos según al grado de preferencias de carnes rojas.

	Desagrado (n=112)	Neutro (n=272)	Bueno (n=430)	Favorito (n=581)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
peso (kg)	67,8±14,7	72,8±16,5	72,3±16,2	76,7±17,7	< 0,001
Cintura (cm)	86,2±14,8	88,4±15,0	87,7±14,7	90,7±15,1	0,002
% MG	30,9±9,1	31,3±9,7	29,4±10,3	26,9±10,2	< 0,001
CT (mg/dl)	206,9±39,9	212,2±40,6	205,7±38,2	200,9±39,7	0,002
c-HDL (mg/dl)	63,5±15,9	63,3±17,9	61,0±14,7	57,9±16,0	< 0,001

*P**: valor *P* en la comparación de las variables estudiadas entre las preferencias de consumo de carnes rojas. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de preferencia alimentaria. DE: Desviación estándar; CT: colesterol total; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

4.2.3.4 Percepción de sabores

En este apartado se presentan los resultados realizados a partir de los test de percepción de sabores explicados en el apartado 3.2.7.

En las tablas 4.20, 4.21 y 4.22 se describen las correlaciones positivas (rho de Spearman) halladas entre la percepción de los distintos sabores en población total, según obesidad y sexo, respectivamente.

Tabla 4.20 Correlaciones entre la percepción del sabor amargo (PTC y PROP), dulce, salado, cítrico y umami en el total de la población.

	PTC	PROP	Dulce	Salado	Cítrico	Umami
PTC		0,66	0,09	0,15	0,14	0,12
PROP	0,66		0,17	0,24	0,21	0,22
Dulce	0,09	0,17		0,51	0,44	0,37
Salado	0,15	0,24	0,51		0,58	0,34
Cítrico	0,14	0,21	0,44	0,58		0,36
Umami	0,12	0,22	0,37	0,34	0,36	

Tabla 4.21 Correlaciones entre la percepción del sabor amargo (PTC y PROP), dulce, salado, cítrico y umami en obesos y no obesos.

	PTC		PROP		Dulce		Salado		Cítrico		Umami	
	OB	No OB	OB	No OB	OB	No OB	OB	No OB	OB	No OB	OB	No OB
PTC			0,65	0,67	0,04	0,11	0,10	0,17	0,11	0,14	0,05	0,14
PROP	0,65	0,67			0,03	0,20	0,13	0,27	0,07	0,25	0,09	0,26
Dulce	0,04	0,11	0,03	0,20			0,40	0,55	0,40	0,45	0,23	0,42
Salado	0,10	0,17	0,13	0,27	0,40	0,55			0,62	0,56	0,22	0,38
Cítrico	0,11	0,14	0,07	0,25	0,40	0,45	0,62	0,56			0,26	0,38
Umami	0,05	0,14	0,09	0,26	0,23	0,42	0,22	0,38	0,26	0,38		

OB: obesidad, No OB: no obesidad

Tabla 4.22 Correlaciones entre la percepción del sabor amargo (PTC y PROP), dulce, salado, cítrico y umami en hombres y no mujeres.

	PTC		PROP		Dulce		Salado		Cítrico		Umami	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
PTC			0,65	0,66	0,06	0,11	0,19	0,12	0,16	0,10	0,08	0,13
PROP	0,65	0,66			0,09	0,20	0,22	0,23	0,17	0,20	0,13	0,27
Dulce	0,06	0,11	0,09	0,20			0,45	0,54	0,39	0,47	0,38	0,36
Salado	0,19	0,12	0,22	0,23	0,45	0,54			0,58	0,56	0,34	0,34
Cítrico	0,16	0,10	0,17	0,20	0,39	0,47	0,54	0,58			0,39	0,34
Umami	0,08	0,13	0,13	0,27	0,38	0,36	0,36	0,34	0,39	0,34		

H: hombres, M: mujeres

A continuación, se describen la percepción de los sabores de manera individual. A partir de estos datos se recodificaron las variables de forma categórica para realizar diversos análisis de interés. Posteriormente, se estudia las asociaciones existentes respecto a la integración de todos los sabores estudiados (multisabor), y finalmente, la asociación con los genes relacionados con la percepción del sabor (TAS2R38, TAS1R2 y SCNN1B, CD36).

4.2.3.4.1 Sabor amargo

En la tabla (Tabla 4.23) se muestra el porcentaje de individuos de nuestra población que perciben las disoluciones de menor a mayor concentración (D5, D4, D3, D2 y D1) según el PTC y PROP. El 60% de los sujetos detectaron moderadamente o nada el sabor amargo en la disolución más concentrada (D1).

Tabla 4.23 Prevalencia de la percepción del sabor amargo (PTC y PROP) según concentraciones.

	Nada		Un poco		Moderado		Fuerte		Muy fuerte		Extremad. fuerte	
	PTC (%)	PROP (%)	PTC (%)	PROP (%)	PTC (%)	PROP (%)	PTC (%)	PROP (%)	PTC (%)	PROP (%)	PTC (%)	PROP (%)
D1	25,4	19,0	18,3	21,0	14,9	17,5	18,8	20,4	14,3	12,7	8,2	9,4
D2	46,6	35,3	21	29,9	14,2	16,1	10,1	10,1	5,8	6,3	2,3	2,3
D3	48,3	51,4	32,3	29,8	12,8	13	4,6	4,2	1,6	1,4	0,4	0,3
D4	59,5	61,3	26,7	25	9,8	9,3	3	3,3	0,8	0,8	0,3	0,3
D5	64,3	62,5	25,5	23,3	8	8,4	2,9	3,9	1,1	1,2	0,3	0,8

D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.

Al analizar por sexo, observamos diferencias estadísticamente significativas en las disoluciones de mayor concentración, siendo las mujeres las que más percibían el sabor amargo tanto en el compuesto PTC (0,001) como en PROP (<0,001), figuras 4.7 y 4.8.

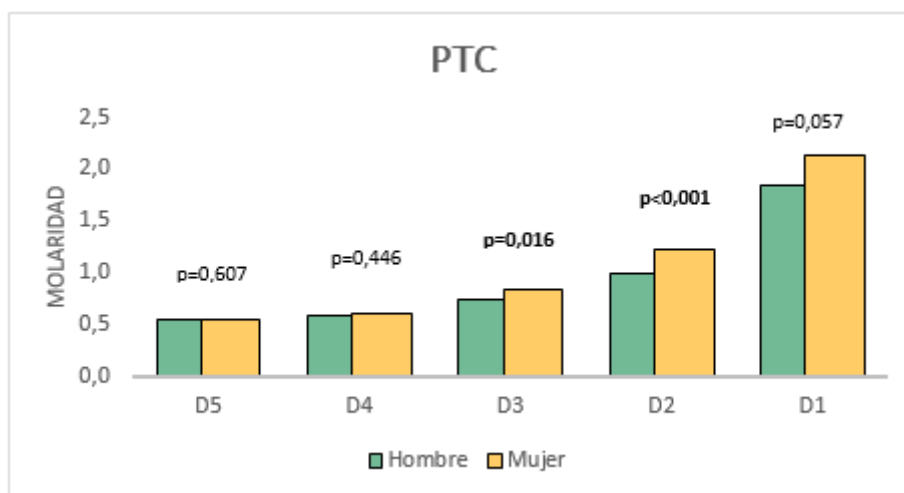


Figura 4.7 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PTC según sexo. P: valor P (T student) en la comparación de la percepción del sabor amargo (PTC) en hombres y mujeres. *D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.*

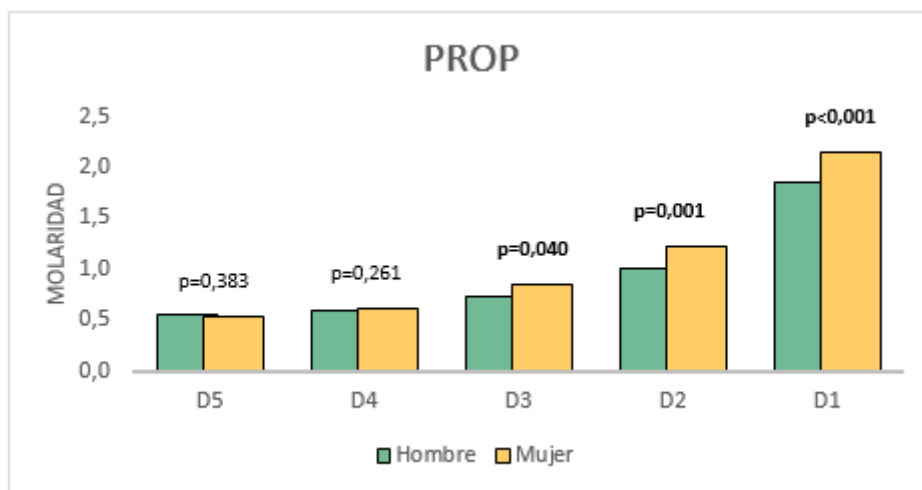


Figura 4.8 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PTC según sexo. P: valor P (T student) en la comparación de la percepción del sabor amargo (PTC) en hombres y mujeres. D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.

Se analizó la percepción del sabor amargo en las disoluciones más concentradas y el hábito tabáquico, y se observó que los no fumadores tenían puntuaciones más altas en la percepción que los fumadores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Posteriormente, se estudiaron las diferencias en la percepción del sabor amargo en los individuos con diferente IMC, observando diferencias en las disoluciones de mayor concentración (D1, $p < 0,001$ y D2 $p = 0,011$) del compuesto PROP, siendo los obesos los que menos percibían el sabor amargo (Figura 4.9).

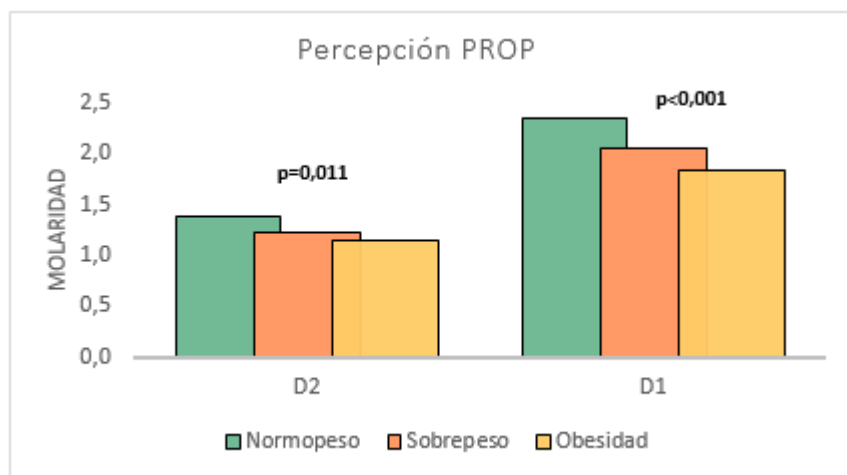


Figura 4.9 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PROP según el IMC. P: valor P en la comparación de la percepción del sabor amargo (PROP) entre individuos con diferente IMC. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de percepción del sabor amargo y el IMC.

Igualmente, observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar la percepción del sabor amargo en diferentes grupos de edad, siendo los individuos más jóvenes los que percibían en mayor grado el sabor amargo en las concentraciones más altas ($p < 0,05$) (Figura 4.10).

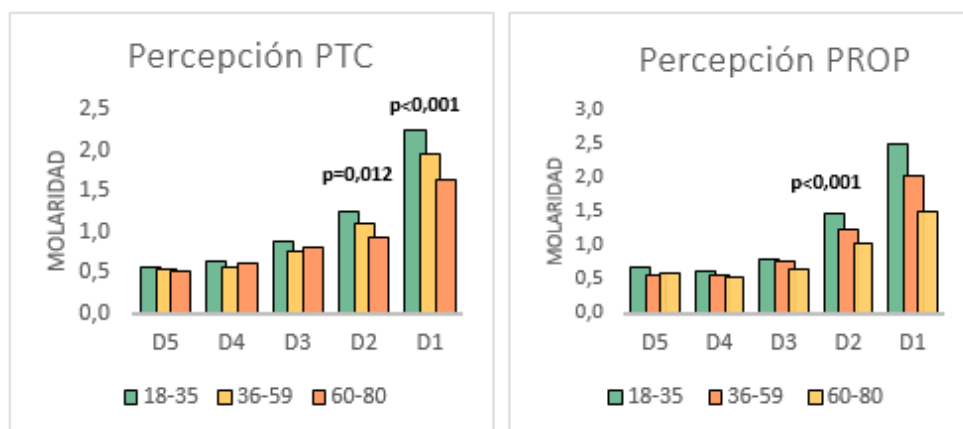


Figura 4.10 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PROP según la edad. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de PROP (sabor amargo). Se empleó una prueba ANOVA para

comparar medias según el grado de percepción del sabor amargo. *D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.*

Tras ajustar los modelos por variables de confusión (edad, sexo y hábito tabáquico), se mantenía la significación estadística en el caso del sexo y de la edad.

Con los resultados de percepción obtenidos de las D_1 de PTC y PROP, se recodificaron las variables para realizar los análisis de asociación pertinentes en posteriores apartados. Se consideraron tres grupos de acuerdo a la bibliografía pertinente (Yackinous CA y Guinard JX, 2002).

- Super catadores (SC): muy fuerte y extremadamente fuerte percepción.
- Catadores moderados (CM): moderada y fuerte percepción.
- No catadores (NC): nada y un poco.

Tras categorizar, obtuvimos un porcentaje de individuos no catador de 43,7%, catador moderado 33,8% y supercatador de 22,5% para el PTC (17,8% hombres y 25,5% mujeres; $p=0,001$), sin diferencias según el estado ponderal. Respecto al compuesto PROP el 40% de los participantes fueron NC, 37,9% CM y 22,1% SP (15,8% hombres y 26,1% mujeres; $p<0,001$). Asimismo, dentro de los obesos, el 47,7% fue clasificado como NC, el 37,4% CM y el 14,9% SC, y entre los no obesos los porcentajes de NC fue menor con un 37,8% y un 23,9% de SC, siendo superior a los obesos ($p<0,001$).

Los individuos supercatadores al sabor amargo percibieron en mayor grado el resto de sabores respecto a los no catadores y catadores medios, presentando diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

4.2.3.4.1.1 Percepción del sabor amargo y consumo de alimentos

En la tabla 4.24 se muestra el consumo de algunos alimentos característicos amargos en función del grado de percepción para la concentración más extrema en ambos compuestos amargos, PTC y PROP.

Tabla 4.24 Consumo de alimentos por semana en función de la categorización de la percepción del sabor amargo para PTC y PROP en la población estudiada.

	No catador		Catador moderado		Supercatador		P*	
	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)
Verduras^A	23±15	23±15,	22,3±14,4	22,3±14,4	22,1±15,1	22,1±15,1	0,601	0,599
Verduras amargas^B	11,0±9,0	11,1±8,9	10,3±7,8	10,6±8,6	11,0±8,9	10,4±8,3	0,362	0,434
Verduras no amarg^C	8,7±7,1	8,8±7,1	8,3±6,3	8,5±6,7	8,9±7,0	8,5±6,6	0,377	0,64
Bebidas amargas^D	6,6±7,5	6,7±7,9	6,3±7,0	6,2±6,8	5,3±6,5	5,2±6,1	0,041	0,026
Lechuga, escarola	5,0±3,8	5,1±3,9	4,7±3,5	4,6±3,5	4,5±3,5	4,6±3,4	0,098	0,026
Alcachofas, etc.,	1,3±1,7	1,3±1,7	1,1±1,3	1,3±1,6	1,1±1,6	1,0±1,3	0,104	0,040
Espárragos	1,8±2,1	1,83±2,2	1,7±1,2	1,7±1,2	1,6±1,3	1,5±1,2	0,361	0,03
Aceite de girasol	1,0±2,5	1,1±2,6	1,4±3,0	1,2±2,9	0,9±2,3	0,9±2,3	0,014	0,396
Vino tinto	1,2±2,5	1,2±2,5	1,0±2,0	1,1±2,3	0,8±1,9	0,6±1,6	0,02	0,001
Cerveza	2,3±3,3	2,2±3,2	2,0±3,0	2,1±3,1	1,6±2,8	1,8±2,8	0,01	0,245
Café sin azúcar	1,3±3,5	1,4±2,8	1,2±3,4	1,1±3,2	0,9±3,1	0,9±3,0	0,346	0,076
Café con azúcar	4,7±5,5	4,7±5,6	4,2±5,4	4,1±5,3	3,7±5,0	4,0±5,1	0,021	0,063
Té sin azúcar	1,7±3,6	1,7±3,8	1,9±3,9	1,7±3,5	1,7±3,5	1,8±3,7	0,654	0,911
Té con azúcar	1,2±2,7	1,3±2,8	1,2±2,8	1,1±2,6	1,2±2,6	1,2±2,8	0,897	0,496
Chocolate puro	1,6±1,9	1,8±2,2	1,5±1,8	1,7±1,2	1,5±1,9	1,5±1,2	0,764	0,719

P*: valor P en la comparación de los alimentos consumidos entre los diferentes grados de percepción del sabor amargo. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de percepción para PROP y PTC. Verduras^A: todas las verduras, Verduras amargas^B: lechuga-escarola, alcachofas-espínacas-acelgas, coliflor-brécol, espárragos y berenjenas, Verduras no amargas^C: pimientos, zanahoria, cebolla y tomate, Bebidas amargas^D: tónica, cerveza, vino tinto, té sin azúcar, café sin azúcar. Los valores se presentan como media. M±DE: valor de la media ± desviación estándar.

Se observaron diferencias de consumo para el grupo de bebidas amargas, siendo los supercatadores los que tenían un menor consumo de este tipo de bebidas ($p=0,041$ para el PTC y $p=0,021$ para el PROP), además de mostrar en menor consumo en otros tipos de alimentos amargos.

Además, analizamos si existía correlación entre una mayor percepción del sabor amargo en las disoluciones más concentradas y el consumo de alimentos, encontrando diversas correlaciones negativas débiles ($r= -0,100$) y estadísticamente significativas ($p<0,05$) en el consumo de alcachofas, espinacas o acelgas, lechuga y escarola, vino blanco y vino tinto.

Por otra parte, no se observó ninguna correlación ni diferencia de medias entre los diferentes catadores y el consumo de kcal totales y macronutrientes.

Respecto a la adherencia a la Dieta Mediterránea observamos diferencias estadísticamente significativas en los catadores del PTC, siendo los NC los que tenían una mayor ADM (NC: $8,8\pm 2,2$, CM: $8,4\pm 2,1$ y SP: $8,4\pm 2,2$; $p=0,048$). Al segmentar por sexo, detectamos que los hombres no catadores para el PROP eran los que se adherían en mayor grado a la DM (NC: $9,1\pm 2,0$, CM: $8,2\pm 2,1$ y SP: $8,5\pm 1,8$; $p=0,024$). No se observaron estas diferencias en los participantes obesos.

Por último, no se encontró ninguna diferencia entre la percepción del sabor amargo y las preferencias a los sabores (amargo, dulce, ácido, salado y picante), excepto en el sabor ácido y los catadores del compuesto PTC (NC: $0,6\pm 0,8$, CM: $0,72\pm 0,9$ y SP: $0,6\pm 0,8$; $p=0,035$). Pero sí que hubo asociaciones con la preferencia por alimentos grasos como el aceite de girasol ($p=0,032$) y las carnes rojas ($p=0,025$), siendo más valorado por los NC. Por el contrario, los SC valoraron como mayor agrado los dulces y helados ($p=0,027$).

4.2.3.4.1.2 Percepción del sabor amargo y su asociación con parámetros de obesidad

En la tabla 4.25 se detallan las diferencias de edad, parámetros antropométricos, composición corporal, valores plasmáticos bioquímicos y tensión arterial en función de la percepción del sabor amargo para el PTC y PROP. Los participantes supercatadores para el compuesto PROP obtuvieron un mejor perfil cardiometabólico respecto a los catadores moderados y no catadores.

Tabla 4.25 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial según grado de percepción del sabor amargo.

	No catador		Catador moderado		Supercatador		P*	
	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)	PTC (M±DE)	PROP (M±DE)
Edad	43,1±14,3	44,±14,1	41,3±13,7	40,7±14,0	38,0±12,9	36,7±12,9	<0,001	<0,001
Peso (kg)	74,5±16,4	76,3±17,7	74,1±17,1	74,0±16,8	72,4±17,1	69,5±15,1	0,156	<0,001
IMC (kg/m²)	26,5±5,0	27,1±5,3	26,5±5,4	26,4±5,3	26,1±5,5	25,2±4,9	0,362	<0,001
Cintura	89,7±15,0	91,4±15,6	88,9±14,7	88,8±14,2	87,6±14,5	84,7±13,4	0,109	<0,001
% MG	28,5±10,4	29,4±10,4	28,5±10,2	28,3±10,0	29,1±9,8	27,9±10,1	0,594	0,040
Grasa visceral	7,6±5,3	8,3±5,4	7,2±5,1	7,0±4,9	6,4±4,8	5,6±4,6	0,001	<0,001
Glucosa (mg/dl)	92,9±18,3	94,7±22,5	93,2±20,2	92,7±20,0	91,8±22,8	89,4±14,2	0,607	<0,001
CT (mg/dl)	204,4±38,2	204,8±36,8	206,4±39	206,7±41	203,1±41	201,9±41	0,457	0,202
c-LDL (mg/dl)	130,0±38,2	130,1±31,6	131,7±34	133,4±34	131,5±34	130,9±33	0,656	0,069
c-HDL (mg/dl)	61,6±26,7	60,9±27,3	60,4±15,7	59,9±16,2	59,8±14,5	62,2±14,6	0,388	0,275
TG*	104,1±59,5	109,5±66,0	105,2±59	103,0±57	99,4±59,6	93,0±48,1	0,462	0,059
PAD	125,0±19,1	125,9±19,3	124,1±18	124,5±18	122,8±15	120,6±14	0,174	<0,001
PAS	77,5±10,9	78,4±11,1	78,2±10,2	78,0±10,0	77,1±9,8	76,0±9,7	0,261	0,003

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas en la percepción del sabor amargo. Se empleó una prueba ANOVA para comparación de medias. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; % MG: porcentaje de masa grasa; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol de baja densidad; c-HDL: colesterol de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). M±DE: valor de la media ± desviación estándar.

Sin embargo, tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo y sedentarismo), se perdió la significación estadística de los parámetros analizados. Cabe destacar, que el valor de P de la grasa visceral se quedó en el límite de la significación estadística (p=0,07).

Al realizar los análisis crudos por sexo, no observamos ninguna diferencia en la percepción del PTC, pero sí en la percepción del PROP. Obtuvimos las mismas diferencias reflejadas en la tabla 4.25 en hombres y mujeres, excepto en la TA en el caso de las mujeres, en el que no encontramos ninguna diferencia, y en los TG del sexo masculino, donde los supercatadores presentaban menor valor de TG plasmáticos (SC: 116,6±81,2; CM: 115,0±70,1 y NC: 120,7±71,4; p=0,014).

4.2.3.4.2 Sabor dulce

La concentración menor de sacarosa D5 (100 mM) fue percibida escasamente por el 97,4% de la población; y la concentración máxima (400 mM) no la percibió el 9,2% de los encuestados. En la tabla 4.26 se muestra los resultados de la percepción del sabor dulce en sus diferentes concentraciones.

Tabla 4.26 Prevalencia de la percepción del sabor dulce según concentraciones.

	Nada (%)	Un poco (%)	Moderado (%)	Fuerte (%)	Muy fuerte (%)	Extremad. Fuerte (%)
D1	9,2	32	33,3	16,3	6,6	2,6
D2	10,4	38,4	33,6	13	3,8	0,7
D3	14,8	43,8	32	7,6	1,6	0,2
D4	22,6	47,5	24,8	4,4	0	0,7
D5	31,6	52,5	13,3	2,5	0	0,2

D1: 400 mM; D2: 300 mM; D3: 200 mM; D4: 150 mM; D5: 100 mM

Las mujeres percibían en mayor grado el sabor dulce en todas las concentraciones, sin embargo, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la disolución 4 (D4), $p=0,048$ (Figura 4.11). No se observaron diferencias por hábito tabáquico.

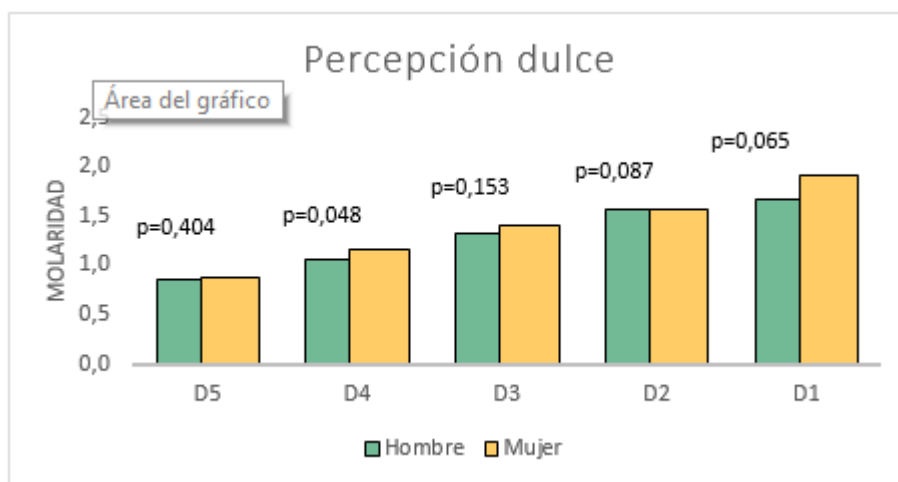


Figura 4.11 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa según sexo. P: valor P (T student) en la comparación de la percepción del sabor dulce en hombres y mujeres. *D1: 400 mM; D2: 300 mM; D3: 200 mM; D4: 150 mM; D5: 100 mM.*

Al examinar la posible diferencia en la percepción del sabor dulce según estado ponderal, si bien se observó una tendencia a obtener menor puntuación en los individuos con sobrepeso y obesidad respecto a los que presentaban normopeso, ésta no alcanzó la significación estadística. Esta misma situación, se mantuvo tras ajustar por edad, sexo y hábito tabáquico (resultados no mostrados).

Sin embargo, cuando comparamos la percepción del sabor dulce según los diferentes grupos de edad, y tras ajustar por sexo y hábito tabáquico, observamos diferencias estadísticamente significativas en todas las concentraciones de sacarosa, siendo más percibido el sabor dulce por el grupo de menor de edad ($p < 0,001$), figura 4.12.

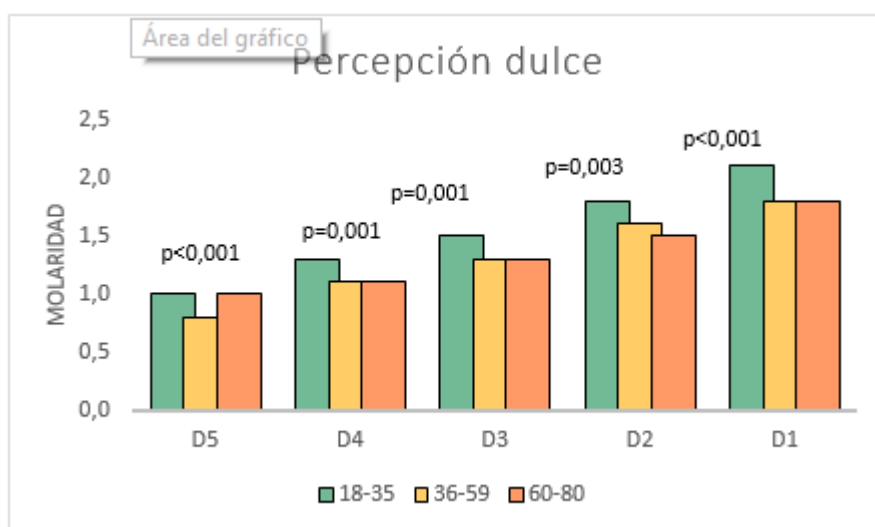


Figura 4.12 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa según la edad. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa (sabor dulce). Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de percepción del sabor dulce. D1: 400 mM; D2: 300 mM; D3: 200 mM; D4: 150 mM; D5: 100 mM.

Para estudiar la posible relación de la percepción con el consumo de alimentos, la adherencia a la DM, preferencias alimentarias y presencia de FRCV, debido a la baja prevalencia de supercatadores, se agrupó a los individuos en 2 categorías, considerando catadores a los individuos que respondieron a la concentración más alta de sacarosa como fuerte, muy fuerte o extremadamente fuerte percepción y como no catadores, los que indicaron percepción moderada, un poco o nada. Con esta nueva clasificación, la prevalencia de no catadores del sabor

dulce fue del 74,6% y de catadores 25,4% (21,8% hombres y 27,5% mujeres; $p=0,021$) detectando diferencias estadísticamente significativas por sexo.

4.2.3.4.2.1 Percepción del sabor dulce y consumo de alimentos

En el análisis para evaluar las diferencias de consumo de alimentos en función de la percepción del sabor dulce, obtuvimos un consumo similar de alimentos típicamente clasificados como dulces entre ambos grupos de catadores, exceptuando la ingesta semanal de refrescos tipo gaseosa o Fanta[®], en el que los catadores tenían un menor consumo semanal, $0,37\pm 1,0$ veces/semana, frente a $1,0\pm 2,5$ veces/semana de los no catadores ($p<0,001$).

Al estratificar el análisis por sexo obtuvimos diferencias de consumo dispares. Las mujeres catadoras tenían menor consumo de mermelada y miel ($1,0\pm 1,2$ veces/semana vs $1,7\pm 2,0$ veces/semana respectivamente; $p=0,044$) y de flan ($0,6\pm 0,09$ veces/semana las catadoras vs $0,9\pm 1,2$ veces/semana de las no catadoras; $p=0,011$) respecto a las no catadoras.

Se encontró una situación inversa en el consumo de la bollería industrial, tipo magdalenas o croissants, siendo las catadoras las que la consumían más veces semanalmente ($1,6\pm 1,7$ veces/semana catadores vs $1,1\pm 1,2$ veces/semana no catadores respectivamente; $p=0,044$). El mismo patrón se observó en el consumo de piña o melocotón en almíbar ($0,9\pm 1,1$ veces/semana en catadoras vs $0,8\pm 1,2$ veces/semana en no catadoras; $p=0,023$).

En el caso de los hombres, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de refrescos tipo Fanta[®] (catador: $1,0\pm 1,2$ veces/semana, no catador $1,7\pm 2,0$ veces/semana; $p=0,014$).

Al analizar las posibles correlaciones y diferencias de media entre los catadores/no catadores y el consumo de kcal totales y macronutrientes no se observó ningún resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, al analizar por sexo observamos diferencias en el consumo de kcal/día, gramos de proteínas al día, grasas/día, AGM, AGP tanto en hombres, como en mujeres, obteniendo resultados contradictorios entre sexos. Las mujeres catadoras fueron las que más gramos consumieron de todos los nutrientes nombrados anteriormente, y los hombres supercatadores los que menos, en comparación con el grupo opuesto ($p<0,001$). Además, las mujeres no catadoras tuvieron un menor consumo de AGP ($p=0,041$). No se obtuvieron diferencias por porcentaje de macronutrientes.

No se observaron diferencias para la adherencia a la Dieta Mediterránea en los catadores y no catadores al sabor dulce, salvo en los individuos obesos, en los que los catadores para el sabor dulce presentaron mayor ADM ($9,0\pm 2,2$) respecto a los no catadores ($8,1\pm 2,2$) ($p=0,044$).

Tampoco se observaron diferencias entre ser catador del sabor dulce y la preferencia por los diferentes sabores o por alimentos catalogados como dulces (azúcar, refrescos, bollería o frutas).

4.2.3.4.2 Percepción del sabor dulce y su asociación con parámetros de obesidad

Los participantes catadores para el sabor dulce obtuvieron un mejor perfil antropométrico, peso (catadores: $88,4\pm 15,2$, no catadores: $91,0\pm 15,1$; $p=0,014$) y cintura (catadores: $73,1\pm 16,3$, no catadores: $76,1\pm 17,7$; $p=0,014$) y de grasa visceral (catadores: $7,1\pm 5,2$, no catadores: $8,2\pm 5,3$; $p=0,004$) que los no catadores.

Al analizar por sexos, los hombres no mostraron diferencias según la percepción al sabor dulce, sin embargo, las mujeres mantuvieron las diferencias mostradas en la población total, además de obtener diferencias en el porcentaje de masa grasa, siendo menor en el caso de los catadores ($p=0,044$). En el caso de los obesos, éstos, solo mostraron diferencias estadísticamente en la concentración c-HDL ($p=0,025$) siendo mayor en los supercatadores para el sabor dulce.

4.2.3.4.3 Sabor salado

En la tabla 4.27 se muestra la descripción de la población de estudio respecto a la percepción del sabor salado mediante el test de sal común.

Tabla 4.27 Prevalencia de la percepción del sabor salado según concentraciones.

	Nada (%)	Un poco (%)	Moderado (%)	Fuerte (%)	Muy fuerte (%)	Extremad. Fuerte (%)
D1	6,9	15,0	27,5	24,5	17,5	8,5
D2	14,0	28,4	26,8	19,9	9,0	2,0
D3	18,7	30,3	28,9	15,6	5,2	1,4
D4	31,7	36,5	21,4	8,3	1,9	0,2
D5	58,1	31,3	7,9	2,3	0,3	0,2

D1: 200 mM; D2: 100 mM; D3: 75 mM; D4: 50 mM; D5: 25 mM

Se realizó un análisis de la percepción del sabor salado según el sexo y se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las concentraciones, siendo más percibidas por las mujeres ($p < 0,001$), tal y como muestra la figura 4.13.

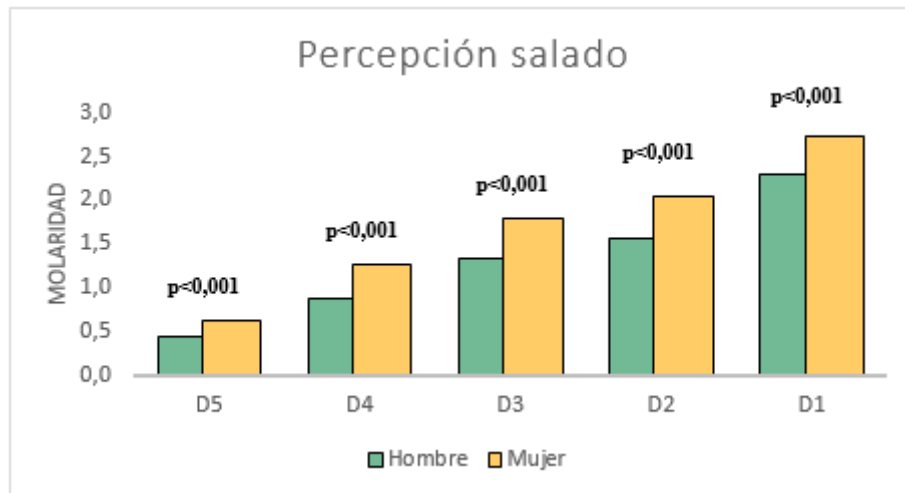


Figura 4.13 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa según sexo. P: valor P (Tstudent) en la comparación de la percepción del sabor dulce en hombres y mujeres.

Al analizar las diferencias en la percepción del sabor salado y el hábito tabáquico observamos que los fumadores percibían en menor grado el sabor salado (datos no mostrados), en todas las concentraciones ($p < 0,05$).

Tras ajustar la percepción del sabor salado por posibles variables confusoras, edad, sexo y ser fumador, observamos que todas las variables analizadas mantenían su significación estadística.

Con relación al estado ponderal, los individuos con normopeso tenían una mayor percepción al sabor salado en todas las concentraciones siendo significativas las disoluciones D3 y D4. En todas las concentraciones se observó una tendencia estadísticamente significativa, siendo menor la percepción en los sujetos obesos (Figura 4.14).

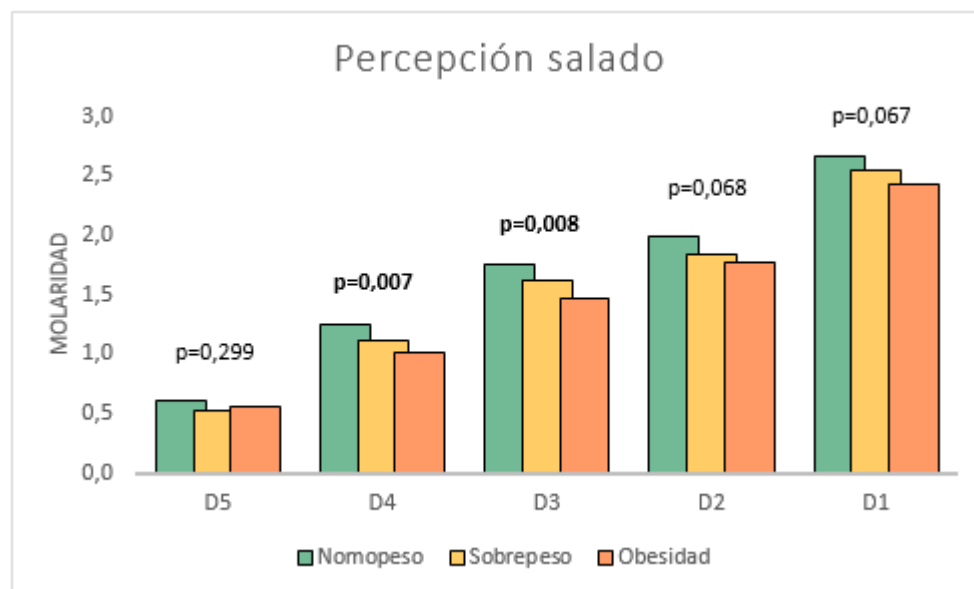


Figura 4.14 Diferencias en la media de percepción del sabor salado según el IMC. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de cloruro sódico (sabor salado).

Conjuntamente, los participantes más jóvenes (18-35) percibieron en mayor grado el sabor salado respecto a todos los demás grupos de edad (datos no mostrados).

Además, los individuos diabéticos percibieron en menor grado el sabor salado respecto a los no diabéticos en todas las disoluciones, siendo estadísticamente significativa en la disolución más concentrada (no DMT2: $2,6 \pm 1,4$ intensidad y DMT2: $1,9 \pm 1,4$; $p < 0,001$)

Siguiendo los patrones de categorización realizados para el sabor amargo, obtuvimos un porcentaje de individuos no catadores de 21,9%, la mitad de nuestros participantes, 52%, se catalogaron como catadores moderados y el 26,1% fueron supercatadores (19,4 % hombres y 29,8% mujeres; $p < 0,001$).

4.2.3.4.3.1 Percepción del sabor salado y consumo de alimentos

En el análisis para evaluar las diferencias de consumo de alimentos en función de la percepción del sabor salado, solamente observamos diferencias estadísticamente significativas en el consumo de sal (SC: $5,4 \pm 2,2$ veces/semana (v/c); CM: $5,7 \pm 1,9$ v/c y NC: $5,3 \pm 2,3$ v/c; $p=0,037$) y de bebidas amargas (SC: $6,4 \pm 7,6$ v/s; CM: $6,1 \pm 6,8$ v/s y NC: $7,8 \pm 8,6$ v/s; $p=0,025$).

Tampoco observamos correlación entre la percepción del sabor salado y el consumo de alimentos típicos salados, ni diferencias en el consumo de kcal y macronutrientes. Sin embargo, al analizar por sexo se detectaron diferencias en mujeres entre la percepción del sabor salado y las kcal/día ($p=0,006$), gramos proteínas/día ($p=0,013$), grasas/día ($p=0,005$), AGM/día ($p=0,006$), AGP/día ($p=0,003$) y AGS/día ($p=0,013$), siendo mayor en el caso de los catadores moderados. No se encontraron diferencias por grupo en la adherencia a la Dieta Mediterránea.

Se estudió la correlación lineal entre las preferencias de los sabores y la percepción de los mismos. Solo se observó una correlación alta e inversa y estadísticamente significativa en la preferencia del sabor salado y su percepción ($r: -0,811$; $p=0,008$), es decir, aquellos catadores más sensibles al sabor salado tenían menor preferencia por este sabor.

4.2.3.4.3.2 Percepción del sabor salado y su asociación con parámetros de obesidad

Los sujetos supercatadores para el sabor salado obtuvieron un mejor perfil cardiometabólico que los catadores moderados y no catadores en la mayoría de las variables estudiadas (Tabla 4.28). Son destacables las diferencias entre el grado de percepción del sabor salado y la TA, en el que los no catadores para el cloruro sódico mostraron mayor valor de PAS y PAD.

Paralelamente, al ajustar por variables de confusión se alcanzó la significación estadística de la variable IMC para la población general y se mantuvo en el perímetro de la cintura y grasa visceral. Al añadir la variable de confusión de consumo de sal, se mantuvo la significación estadística en la PAD ($p=0,005$).

Tabla 4.28 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre individuos con diferente grado de percepción al sabor salado en la muestra de estudio.

	No catador (n=238)	Catador (n=562)	Supercatador (n=281)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	47 ± 15	42 ± 14	42 ± 14	< 0,001
Peso (kg)	77,7 ± 18,9	75,7 ± 17,5	72,6 ± 15,2	0,003*
IMC (kg/m²)	27,8 ± 5,7	27,1 ± 5,4	26,7 ± 5,1	0,054**
Cintura (cm)	93,4 ± 16,0	90,1 ± 15,3	88,0 ± 13,6	< 0,001**
Exceso de grasa N1	27,8 %	30,5 %	30,3 %	0,503
Exceso de grasa N2	36,4 %	30,8 %	30,3 %	
Grasa Visceral (pt)	9,4 ± 5,9	7,7 ± 5,3	7,0 ± 4,6	< 0,001**
Glucosa (mg/dl)	98,1 ± 29,7	93,9 ± 20,3	91,2 ± 12,0	0,001*
CT (mg/dl)	210,5 ± 37,9	206,5 ± 39,7	208,3 ± 40,7	0,435
c-LDL (mg/dl)	134,7 ± 32,8	133,0 ± 32,4	132,7 ± 32,6	0,757
c-HDL (mg/dl)	59,9 ± 16,2	60,1 ± 15,0	64,0 ± 36,4	0,045*
TG (mg/dl)*	114,6 ± 62,1	104,7 ± 60,8	100,1 ± 51,7	0,03*
PAS (mmHg)	128,7 ± 19,5	123,7 ± 18,0	122,7 ± 17,2	< 0,001*
PAD (mmHg)	80,1 ± 11,2	77,5 ± 10,8	78,0 ± 9,5	0,003**

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas en la percepción del sabor salado. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; Glu: glucosa; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, tabaco, actividad física y tratamiento farmacológico en el caso de la glucosa, c-HDL, TG, PAS y PAD.

Al analizar por sexo, los hombres mantuvieron las diferencias estadísticamente significativas en el nivel de grasa visceral, siendo, también, los supercatadores los que tenían una menor grasa visceral (p=0,024). En el caso de las mujeres, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la grasa visceral (p=0,008), glucosa (p=0,027), TG (p=0,034) y PAS (p=0,008), siguiendo en todos los casos el mismo patrón que en población general.

4.2.3.4.4 Sabor ácido

Prácticamente el 100% de los participantes no detectaron o detectaron de forma suave la concentración más diluida del sabor ácido (1 mM), así como el 42,8% de los sujetos respecto a la disolución más concentrada (34 mM). A continuación, se describe la percepción al sabor ácido para la población estudiada según diferentes concentraciones del compuesto ácido cítrico (Tabla 4.29).

Tabla 4.29 Prevalencia de la percepción del sabor ácido según concentraciones.

	Nada (%)	Un poco (%)	Moderado (%)	Fuerte (%)	Muy fuerte (%)	Extremad. Fuerte (%)
D1	5,6	12,9	24,3	29,1	16,2	11,8
D2	12,6	27,9	28,4	20,0	8,1	3,0
D3	26,0	37,6	22,6	10,1	2,9	0,7
D4	54,2	32,7	10,7	2,1	0,3	0,
D5	72,7	23,8	2,7	0,6	0,2	0

D1: 34 mM; D2: 17 mM; D3: 10 mM; D4: 5 mM; D5: 1 mM

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la percepción del sabor ácido en las disoluciones más altas según el sexo, siendo más percibido, al igual que en los sabores anteriores, por las mujeres (Figura 4.15).

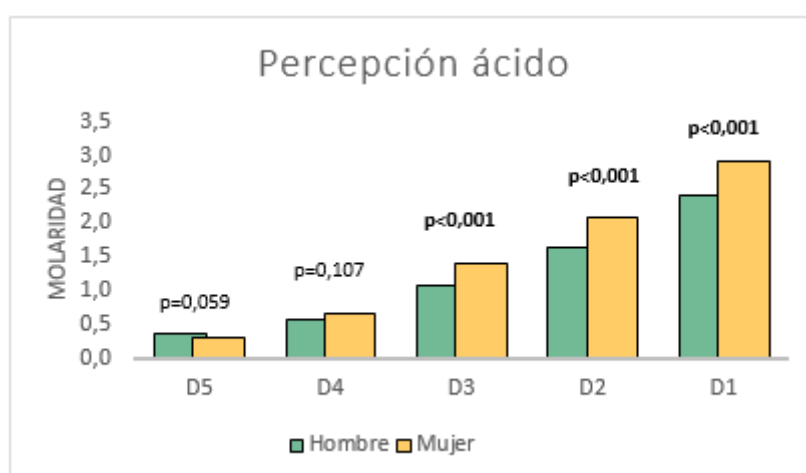


Figura 4.15 Diferencias en la percepción del sabor ácido según sexo. *D1: 34 mM; D2: 17 mM; D3: 10 mM; D4: 5 mM; D5: 1 mM*

No se observaron diferencias entre los participantes que manifestaron fumar y los que no respecto al sabor ácido. Tras ajustar por edad, sexo, hábito tabáquico y número de cigarrillos se alcanzó la significación estadística en el número de cigarrillos ($p=0,012$), así como en la edad y el sexo ($p<0,001$).

Hubo diferencias estadísticamente significativas por edad ($p<0,001$), mostrando los individuos más jóvenes una mayor capacidad para percibir el sabor ácido en las disoluciones más concentradas (D3, D2 y D1), existiendo, además, una tendencia ($p<0,001$) entre los diferentes grupos de edad ($p<0,001$).

En función del grado de obesidad, hallamos diferencias estadísticamente significativas en las tres disoluciones más concentradas y el IMC, siendo los individuos con obesidad los que menos percibían el sabor ácido (D3: $p=0,016$; D2: $p=0,004$; D1: $p<0,001$ (datos no mostrados).

Se recodificaron las variables en tres grupos, al igual que los sabores anteriores, para los posteriores análisis. Más de la mitad de los participantes, 53% (57,2% hombres y 51,3% mujeres) se clasificaron como catador moderado, el resto, 18,5% (23,8% hombres y 15,5% mujeres) fueron NC y el 28% SC (19,0% hombres y 33,2% mujeres), obteniendo diferencias estadísticamente significativas por sexo ($p<0,001$).

4.2.3.4.4.1 Percepción del sabor ácido y consumo de alimentos

No se observaron diferencias en el consumo de alimentos según el estado catador al sabor ácido de los participantes.

Obtuvimos correlaciones débiles positivas y significativas entre las legumbres, tomate y salsa de tomate y la percepción al sabor ácido, así como correlaciones negativas y significativas con el consumo de naranja ($r= -0,102$, $p=0,001$). Al estudiar las diferencias entre los tres grupos de catadores, encontramos un mayor consumo en los supercatadores de verduras amargas, legumbres, tomate y salsa de tomate ($p<0,05$), por el contrario, éstos, tuvieron una menor frecuencia de consumo semanal de naranjas ($p=0,010$).

También encontramos correlaciones débiles ($r<0,1$) y estadísticamente significativas entre la percepción por este sabor y el consumo de kcal, proteínas, grasas, AGM, AGP, AGS diarios, manteniendo estas correlaciones débiles al analizar por sexos solamente en mujeres ($r= 0,1-0,2$) (datos no mostrados).

No se encontraron diferencias entre los participantes según la adherencia a la DM y la percepción del sabor ácido. Sin embargo, al analizar por sexos

obtuvimos que las mujeres con alta ADM tenían una mayor percepción al sabor cítrico ($2,3 \pm 1,4$) respecto a las de baja ADM ($2,0 \pm 1,2$; $P=0,03$).

Al evaluar las preferencias alimentarias observamos mayor preferencia por el sabor amargo en los CM ($0,63 \pm 0,81$), seguidos de los SP ($0,62 \pm 0,80$; $p=0,029$). Al analizar por sexo obtuvimos en los hombres respecto a la preferencia del sabor ácido, siendo más puntuada por los catadores moderados (NC: $0,5 \pm 0,7$; CM: $0,8 \pm 0,9$ y SC: $0,7 \pm 0,8$; $p=0,028$).

4.2.3.4.4.1 Percepción del sabor cítrico y su asociación con parámetros de obesidad

En la tabla 4.30 se detalla la asociación entre la percepción del sabor ácido y los fenotipos intermedios de obesidad. Cabe destacar, las diferencias de edad entre los grupos de catadores ($p < 0,001$).

Tabla 4.30 Diferencias en variables cardiometabólicas según la percepción del sabor cítrico.

	No catador (n=497)	Catador (n= 739)	Supercatador (n= 293)	P*
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	
Edad (años)	47,23 \pm 14,3	43,6 \pm 14,47	39,73 \pm 13,91	< 0,001
Peso (kg)	79,84 \pm 18,53	75,6 \pm 17,57	71,88 \pm 15,42	< 0,001*
IMC (kg/m ²)	27,8 \pm 5,7	27,1 \pm 5,4	26,7 \pm 5,1	0,054
Cintura (cm)	93,4 \pm 16,0	90,1 \pm 15,3	88,0 \pm 13,6	< 0,001*
Masa grasa (%)	30,4	29,9	31,0	0,367
Exceso de grasa N1	25,4%	31,1%	30,9%	0,081
Exceso de grasa N2	39,9%	31,5%	26,7%	
Grasa Visceral (pt)	9,4 \pm 5,9	7,7 \pm 5,3	7,0 \pm 4,6	< 0,001*
Glucemia (mg/dl)	98,1 \pm 29,7	93,9 \pm 20,3	91,2 \pm 12,0	0,001**
CT (mg/dl)	210,5 \pm 37,9	206,5 \pm 39,7	208,3 \pm 40,7	0,435
c-LDL (mg/dl)	134,7 \pm 32,8	133,0 \pm 32,4	132,7 \pm 32,6	0,757
c-HDL (mg/dl)	59,9 \pm 16,2	60,1 \pm 15,0	64,0 \pm 36,4	0,045*
TG (mg/dl)*	114,6 \pm 62,1	104,7 \pm 60,8	100,1 \pm 51,7	0,030*
PAS (mmHg)	128,7 \pm 19,5	123,7 \pm 18,0	122,7 \pm 17,2	< 0,001*
PAD (mmHg)	80,1 \pm 11,2	77,5 \pm 10,8	78,0 \pm 9,5	0,003*

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas en la percepción del sabor ácido. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias.*Logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol baja densidad; c-HDL: colesterol de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor $> 0,05$ de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad. **: p valor $< 0,05$ de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, tabaco, AF y medicación.

Al corregir por factores de confusión, la significación estadística de los parámetros detallados en la tabla anterior perdió su significación. No obstante, el perímetro de la cintura y la grasa visceral se encontraron en el límite de la significación estadística ($p=0,052$ y $p=0,077$, respectivamente).

4.2.3.4.5 Sabor umami

Menos del 32% de los individuos estudiados identificaron la percepción del sabor umami de la concentración más elevada (200 mM) como fuerte, muy fuerte o extremadamente fuerte. En la tabla 4.31 se describe la percepción de los sujetos según las diferentes concentraciones.

Tabla 4.31 Prevalencia de la percepción del sabor ácido según concentraciones.

	Nada (%)	Un poco (%)	Moderado (%)	Fuerte (%)	Muy fuerte (%)	Extremad. Fuerte (%)
D1	15,1	25,8	27,3	16,7	9,4	5,8
D2	22,4	30,8	26,1	13,3	5,3	2,0
D3	24,2	31,2	26,1	13,8	3,7	1,0
D4	34,2	32,9	21,4	8,4	2,4	0,7
D5	46,2	34,9	12,6	5,5	0,4	0,5

D1: 200 mM; D2: 100 mM; D3: 75 mM; D4: 50 mM; D5: 25 mM

El sabor umami fue el único sabor de los estudiados en el que no se observó diferencias entre los hombres y mujeres. Sin embargo, al estudiar la percepción con el IMC, hallamos que diferencias estadísticamente significativas para las dos disoluciones más concentradas, siendo menos percibido el sabor umami en ambas disoluciones por los sujetos obesos (D1: $p<0,001$ y D2: $p=0,006$).

Además, encontramos, al igual que en los otros sabores analizados, diferencias de percepción según la edad (Figura 4.16).

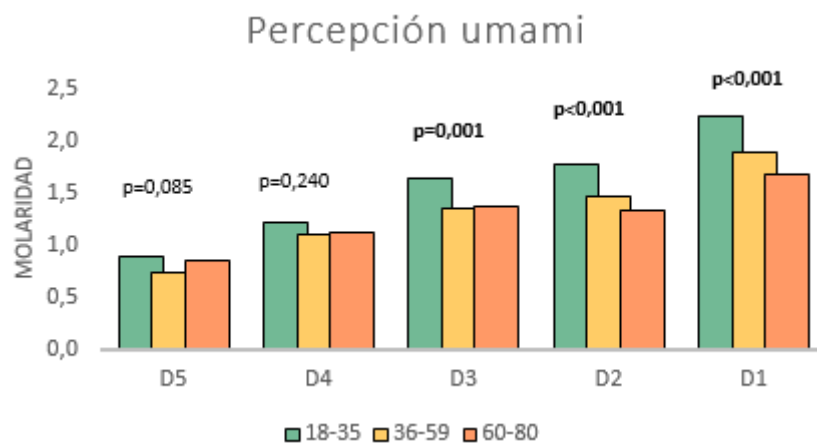


Figura 4.16 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de glutamato según la edad. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de glutamato (sabor umami). D1: 200 mM; D2: 100 mM; D3: 75 mM; D4: 50 mM; D5: 25 Mm.

Tras categorizar siguiendo los criterios establecidos en este trabajo doctoral, obtuvimos un 40,9% de participantes no catadores, 44% catadores moderados y 15,2% de supercatadores, sin diferencias por sexo.

4.2.3.4.5.1 Percepción del sabor umami y consumo de alimentos

No se observó ninguna correlación ni diferencias en el consumo de alimentos, consumo de kcal, macronutrientes y ADM con la percepción del sabor umami, ni al diferenciar por sexos. Tampoco con las preferencias alimentarias (datos no mostrados).

4.2.3.4.5.2 Percepción del sabor umami y su asociación con parámetros de obesidad

En la tabla 4.32 se muestran las características antropométricas, de composición corporal, bioquímicas y tensión arterial según la categorización de catadores del sabor umami. Al igual que el resto de sabores, los supercatadores fueron los que tenían una menor edad respecto a los otros grupos ($p=0,001$).

Tabla 4.32 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre individuos con diferente grado de percepción al sabor umami en la muestra de estudio.

	No catadores (n=497)	Catadores (n=739)	Supercatadores (n=293)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	45,08 ± 15	42,83 ± 13,8	39,16 ± 14,31	0,001
Peso (kg)	76,19 ± 17,39	75,47 ± 17,69	72,67 ± 16,3	0,083
IMC (kg/m²)	27,53 ± 5,49	27,17 ± 5,47	26,08 ± 4,78	0,013*
Cintura (cm)	91,62 ± 15,37	90,38 ± 15,17	86,66 ± 13,92	0,002*
Masa grasa (%)	30,6 %	30,8 %	28,5 %	0,034*
Exceso grasa N1	30,1%	29,5%	31,4%	0,630
Exceso grasa N2	33,5%	32,1%	25,4%	
Grasa Visceral (pt)	8,31 ± 5,21	7,94±5,42	6,73 ± 5,15	0,005*
Glucemia (mg/dl)	95,52±25,88	93,28±17,27	92,75±17,18	0,192
CT (mg/dl)	208,1±37,36	207,43±40,63	208,96±41,56	0,907
c-LDL (mg/dl)	133,68±31,6	133,11±33,21	133,27±32,22	0,966
c-HDL (mg/dl)	61,49±30,65	60,83±15,45	61,06±15,21	0,909
TG (mg/dl)*	109,41±61,43	101,72±56,63	106,46±57,79	0,292
PAS (mmHg)	125,37±17,95	124,31±18,7	122,27±17,61	0,176
PAD (mmHg)	78,23±10,35	78,4±11,03	76,05±10,14	0,041*

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas en la percepción del sabor umami. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, tabaco, actividad física y tratamiento farmacológico. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, tabaco, actividad física y tratamiento farmacológico en el caso de la PAD.

Sin embargo, tras ajustar por variables de confusión, se perdió la significación estadística de los parámetros anteriormente analizados. Destacar, que la grasa visceral se quedó en el límite de la significación estadística (p=0,064).

4.2.3.4.6 Análisis de la integración de los sabores

Se realizó la integración de la puntuación de la percepción de todos los sabores (multisabor), para la que se utilizó la correspondiente a la disolución más concentrada del compuesto amargo PROP, del sabor dulce, salado, cítrico y umami.

La puntuación media de la población total fue de $11,2 \pm 4,7$ puntos, con un mínimo de 0 puntos y un máximo de 25 puntos que es además la puntuación máxima que se podía obtener.

Al igual que en el análisis de los sabores estudiados individualmente, se observaron diferencias en la percepción del conjunto de sabores, con mayor puntuación por parte del sexo femenino respecto al masculino (hombres: $10,2 \pm 4,4$ puntos vs mujer $11,8 \pm 4,7$ puntos: $p < 0,001$). Asimismo, se encontraron diferencias de percepción del sabor entre los casos de obesidad y los controles, siendo menos percibido por los sujetos obesos (obesos: $10,4 \pm 4,2$ puntos vs no obesos: $11,6 \pm 4,8$ puntos: $p = 0,001$). No obstante, tras ajustar por variables confusoras (sexo, edad, hábito tabáquico y número de cigarrillos) se perdió la significación estadística.

Posteriormente, se analizó la correlación de la variable multisabor con los sabores de forma individual y se observaron correlaciones fuertes positivas con los compuestos amargos y el resto de sabores ($\rho \geq 0,60$).

Por otra parte, al estudiar la asociación entre el multisabor con las preferencias por alimentos y sabores, así como con el consumo alimentario, no se observaron correlaciones estadísticamente significativas. Tampoco se observaron correlaciones estadísticamente significativas con la ADM.

Finalmente, se clasificaron a los individuos en alta percepción global y baja percepción según el valor de la media de la población estudiada (11 puntos). Los participantes con una puntuación global menor de la media, mostraron valores mayores, estadísticamente significativos, respecto al IMC, perímetro de la cintura, grasa visceral, glucemia, TAS y TAD. No obstante, tras ajustar por variables de confusión (sexo, edad, sedentarismo, ADM y medicación si precisa) solo se mantuvo la significación en la concentración de glucosa basal (alta percepción: $92,5 \pm 16,6$ mg/dl vs baja percepción: $95,4 \pm 24,6$ mg/dl: $p = 0,038$).

4.2.4 Estudio genético de polimorfismos y su asociación con la obesidad y parámetros relacionados

4.2.4.1 Estudio genético de polimorfismos en genes receptores del sabor y su asociación con la obesidad y parámetros relacionados

En este apartado se exponen los resultados de polimorfismos ubicados en los genes receptores del sabor TAS2R38 (*taste receptor, type 2, member 38*), TAS1R2 (*taste receptor, type 1, member 2*), SCNN1B (*sodium channel, non-voltage-gated 1, beta subunit*), y el CD36 (*CD36 molecule (thrombospondin receptor)*), gen que se ha relacionado con el consumo de grasa y el metabolismo lipídico, y la asociación de estos polimorfismos con la percepción de los sabores, el consumo de alimentos caracterizados por su sabor, y la asociación con la obesidad y enfermedades relacionadas.

Todos los polimorfismos se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) (Tabla 4.33).

Tabla 4.33 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes receptores del sabor en población general y por sexos.

Gen	SNP	Genotipo	Población total	Frecuencia alélica	HW	Hombres	Mujeres	P*
TAS2R38	rs713598		n=1596		0,451	n=597	n=932	0,458
		GG (%)	32	G=0,562		33,8	31,7	
		GC (%)	48,3	C=0,438		46,7	49,4	
		CC (%)	19,7			19,4	19	
TAS1R2	rs35874116		n=1565		0,276	n=580	n=636	0,396
		GG (%)	15,4	G=0,384		14	16,5	
		AG (%)	46	A=0,616		47,2	45,3	
		AA (%)	38,6			38,8	38,2	
SCNN1B	rs239345		n=1548		0,811	n=575	n=908	0,477
		AA (%)	7,6	A=0,277		7,1	7,9	
		AG (%)	40,3	G=0,723		39,1	41,5	
		GG (%)	52,1			53,7	50,6	
CD36	rs1761667		n=1455		0,291	n=534	n=795	0,814
		AA (%)	32,2	A=0,558		31,1	32,7	
		AG (%)	47,2	G=0,442		48,1	46,5	
		GG (%)	20,6			20,8	20,8	

P*: valor P (T student) en la comparación de las diferencias entre hombres y mujeres. HW: P valor del equilibrio de Hardy-Weinberg. SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

4.2.4.1.1 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs713598 del sabor amargo y la percepción del sabor

En la tabla 4.34 se muestra las diferencias de percepción del sabor amargo mediante el test de sabor de los compuestos PTC y PROP en función de la variación genética en el polimorfismo P49A del gen del receptor del sabor amargo TAS2R38.

Los individuos homocigotos CC fueron los que más percibieron el sabor amargo en ambos compuestos, incluso tras ajustar por variables confusoras (edad, sexo, hábito tabáquico y número de cigarrillos consumidos).

Tabla 4.34 Puntuación obtenida en el test de sabor amargo en función de los diferentes genotipos del rs713598 del gen TAS2R38.

	GG (n=476)	CG (n=710)	CC (n=278)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
D5 PTC	0,71 ± 0,96	0,52 ± 0,89	0,36 ± 0,69	<0,001*
D4 PTC	0,71 ± 0,94	0,55 ± 0,84	0,59 ± 0,84	0,006*
D3 PTC	0,61 ± 0,85	0,81 ± 0,61	1,13 ± 1,09	<0,001**
D2 PTC	0,27 ± 0,62	1,44 ± 0,27	1,82 ± 1,52	<0,001**
D1 PTC	0,58 ± 0,89	2,57 ± 1,46	2,95 ± 1,47	<0,001**
D5 PROP	0,83 ± 1,13	0,52 ± 0,83	0,49 ± 0,84	<0,001**
D4 PROP	0,72 ± 1,03	0,55 ± 0,81	0,48 ± 0,76	<0,001*
D3 PROP	0,75 ± 1,35	0,74 ± 0,92	0,9 ± 1	0,092*
D2 PROP	0,6 ± 0,9	1,45 ± 1,31	1,93 ± 1,41	<0,001**
D1 PROP	1,06 ± 1,19	2,52 ± 1,48	2,91 ± 1,45	<0,001**

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo P49A en la percepción del sabor amargo. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según la percepción al amargo. D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM. *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, alcohol diario, hábito tabáquico y número de cigarrillos **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, hábito tabáquico y número de cigarrillos.

Asimismo, estudiamos la posible asociación entre este polimorfismo y la percepción del resto de sabores, a pesar de que este polimorfismo se encuentra en el gen del receptor del sabor amargo, se ha visto relación (apartado 1.4.1). Observamos una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo P49A y la percepción al sabor dulce, siendo en este caso, los portadores del alelo G los que percibían en mayor grado el sabor dulce (Tabla 4.35). Además, en cuanto al

sabor ácido, detectamos diferencias estadísticamente significativas en la disolución más concentrada (200 mM) (GG: 2,9±1,4; CG: 2,7±1,3; CC; 2,5±1,3; p=0,025).

Tabla 4.35 Puntuación obtenida en el test de sabor dulce en función de los diferentes genotipos del rs713598 del gen TAS2R38.

	GG (n=333)	CG (n=490)	CC (n=193)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
D5 (100 mM)	0,98 ± 0,79	0,86 ± 0,72	0,76 ± 0,67	<0,001
D4 (150 mM)	1,24 ± 0,91	1,11 ± 0,79	1,02 ± 0,76	0,008
D3 (200 mM)	1,48 ± 0,94	1,34 ± 0,88	1,36 ± 0,8	0,094
D2 (300 mM)	1,75 ± 1,03	1,62 ± 1,0	1,48 ± 0,95	0,009
D1 (400 Mm)	2,03 ± 1,16	1,84 ± 1,16	1,68 ± 1,08	0,003

*P**: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo P49A en la percepción del sabor dulce.

4.2.4.1.1.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs713598 del gen TAS2R38 y el consumo de alimentos

Solamente detectamos diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos del rs713598 y el consumo de alimentos en la frecuencia de consumo semanal de té sin azúcar, siendo más consumido por los CC (CC: 2,0±3,9 veces/semana; CG: 1,8±3,7 veces/semana; GG: 1,4±3,4 veces/semana; p=0,042). Además, encontramos diferencias al borde de la significación estadística en el consumo de tónica (p tendencia lineal=0,017), siendo más consumida en este caso por los homocigotos GG (datos no mostrados).

Al segmentar por sexo, encontramos diferencias en el consumo de té con azúcar en hombres, siendo más consumido por los CC (CC: 1,6±3,2 veces/semana; CG: 0,8±1,8 veces/semana y GG: 0,9±1,7 veces/semana; P=0,005). Sin diferencias al segmentar por el estado ponderal.

Respecto a la cantidad de macronutrientes y kcal, observamos diferencias en el consumo de kcal diarias totales, en el que los homocigotos GG fueron los que más kcal diarias consumían (GG: 2538,1±598,1 Kcal/día, CG: 2461,9±605,8 Kcal/día y CC: 2467,3±632,5 Kcal/día; p=0,047).

No hubo diferencias entre los genotipos del polimorfismo del gen del sabor amargo y la ADM. Sin embargo, cuando se agrupó en portadores del alelo catador

(CC + CG) y no catadores (GG), se observó una mayor adherencia a la DM en el genotipo no catador (60,4%), respecto al catador (39,6%).

Al estudiar las preferencias alimentarias y el polimorfismo rs713598, detectamos que los homocigotos para el alelo C eran los que más preferían el consumo de embutidos curados ($2,5 \pm 0,8$ puntos) respecto a los heterocigotos ($2,4 \pm 0,8$ puntos) y los homocigotos GG ($2,3 \pm 0,9$ puntos) ($p=0,045$).

Al analizar por sexo, encontramos en ambos sexos diferencias estadísticamente significativas en las preferencias por el brócoli o coliflor con resultados opuestos. En el caso de las mujeres fueron los GG los que tuvieron una mayor preferencia por este alimento (GG: $1,81 \pm 1,1$ puntos, CG: $1,6 \pm 1,3$ puntos, CC: $1,8 \pm 1,3$ puntos; $p=0,026$). En los hombres, los homocigotos CC fueron los que puntuaron con mayor calificación estos alimentos amargos (CC: $1,42 \pm 1,1$ puntos, CG: $1,38 \pm 1,0$ puntos, GG: $1,13 \pm 1,0$ puntos; $p=0,026$). También encontramos en el sexo masculino el mismo patrón en la preferencia por otros tipos de alimentos amargos como la alcachofa, espinacas o acelgas ($p=0,018$) (datos no mostrados).

4.2.4.1.1.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs713598 del gen TAS2R38 con parámetros de obesidad

En la tabla 4.36 se detallan los parámetros relacionados con la obesidad según los genotipos del polimorfismo estudiado en el gen del receptor del sabor amargo. Al ajustar por variables de confusión se mantuvo la significación en el nivel de lípidos, y se alcanzó la significación estadística en el IMC, perímetro de la cintura y masa grasa.

Tabla 4.36 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs713598 en el gen TAS2R38.

	GG (n=487)	CG (n=731)	CC (n=292)	P*	P**
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
Edad (años)	41,47±14,54	41,46±14,04	40,93±13,78	0,853	0,615
Peso (kg)	72,91±16,01	73,49±16,24	75,55±19,16	0,094*	0,034
IMC (kg/m²)	26,09±5,1	26,36±5,09	26,88±5,91	0,128**	0,043
Cintura (cm)	87,77±14,42	89,18±14,27	89,95±16,84	0,107**	0,050
Masa grasa (%)	20,95±10,92	21,85±10,56	22,92±12,17	0,053**	0,016
Exceso de grasa N1	25,8%	32,9%	31,7%	0,318	0,491
Exceso de grasa N2	31,8%	31,0%	31,7%		
Grasa Visceral (pt)	6,92±5,04	7,23±5,13	7,58±5,44	0,224	0,087
Glucemia (mg/dl)	92,48±17,7	92,4±18,17	93,56±27,14	0,692	0,471
CT (mg/dl)	201,12±38,7	208,6±40,34	205,56±38,88	0,006**	0,129
c-LDL (mg/dl)	127,96±32,52	133,49±34,28	132,4±32,53	0,028**	0,092
c-HDL (mg/dl)	62,03±29,44	60,44±15,53	60,25±16,55	0,368	0,258
TG (mg/dl)*	98,38±55,76	106,29±59,47	104,15±58,14	0,015**	0,183
PAS (mmHg)	124,03±18,76	124,51±18,29	123,73±18,08	0,804	0,824
PAD (mmHg)	76,98± 0,66	77,88±10,31	78,13±10,97	0,231	0,143

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs713598 en los parámetros de interés. P**: P de tendencia lineal entre los diferentes genotipos. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS y P: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, actividad física y ADM **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad actividad física y ADM.

Paralelamente, se analizó la asociación entre el polimorfismo rs713598 del gen TAS2R38 con el riesgo de obesidad, DMT2, hipercolesterolemia y perímetro de la cintura y obtuvimos en hombres un menor riesgo de obesidad para los homocigotos G (OR=0,58 IC95%(0,36-0,94) p=0,025) respecto a los portadores del alelo C (Figura 4.17).

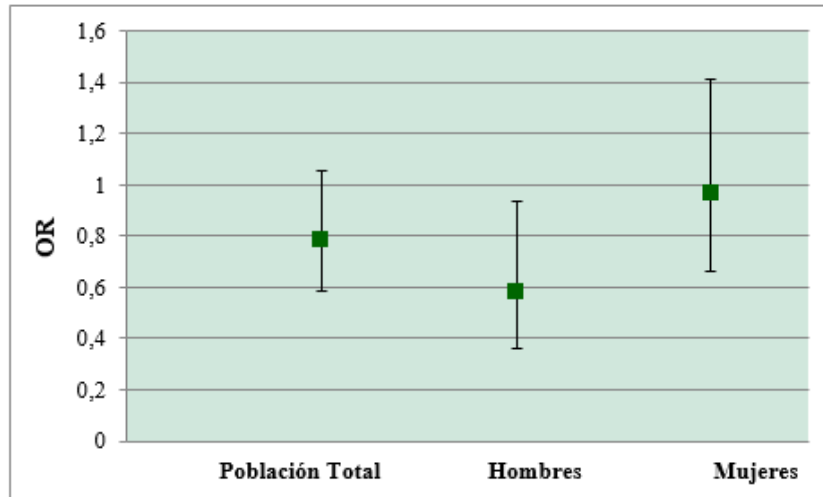


Figura 4.17 Riesgo de obesidad (OR) asociado al rs713598 del gen TAS2R38 en la muestra estudiada tras ajustar por sexo, edad, y sedentarismo en la población total y según el sexo.

En el caso de las mujeres, se obtuvo un menor riesgo de hipercolesterolemia para las portadoras del genotipo GG (OR=0,64 IC95%(0,45-0,90) $p=0,009$), así como un menor riesgo de hipertrigliceridemia (OR=0,58 IC95%(0,35-0,99) $p=0,044$).

4.2.4.1.2 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 y la percepción del sabor

Los portadores del alelo G del polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 mostraron mayor percepción del sabor dulce (Tabla 4.37).

Tabla 4.37 Puntuación obtenida en el test de sabor dulce en función de los diferentes genotipos del rs35874116 del gen TAS1R2.

	GG (n=168)	AG (n=474)	AA (n=376)	P*
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	
D5 (100 mM)	0,86 \pm 0,74	0,91 \pm 0,75	0,85 \pm 0,74	0,432
D4 (150 mM)	1,11 \pm 0,82	1,16 \pm 0,81	1,1 \pm 0,86	0,586
D3 (200 mM)	1,35 \pm 0,92	1,42 \pm 0,87	1,33 \pm 0,91	0,311
D2 (300 mM)	1,58 \pm 0,94	1,7 \pm 1,02	1,56 \pm 1,02	0,127
D1 (400 mM)	1,8 \pm 1,12	1,97 \pm 1,16	1,78 \pm 1,16	0,046*

P*: valor P en la comparación de los genotipos del rs35874116 en la percepción del sabor dulce. *: p valor $> 0,05$ de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad.

Al analizar por sexo, obtuvimos en hombres diferencias estadísticamente significativas en la disolución menos concentrada (D5: GG $1,0\pm 0,8$ puntos; CG $0,8\pm 0,7$ puntos; CC $0,7\pm 0,8$ puntos; $p=0,053$; p tendencia lineal= $0,016$) y más concentrada (D1: GG $2,0\pm 1,1$ puntos; CG $1,8\pm 1,1$ puntos; CC $1,5\pm 1,0$ puntos; $p=0,021$). En el caso de las mujeres fue en la disolución D2 (300 mM) (GG $1,8\pm 1,0$ puntos; CG $1,7\pm 1,0$ puntos; CC $1,5\pm 0,9$ puntos; $p=0,013$). En ambos sexos fue el genotipo GG el que más percibió el sabor dulce.

No se observó ninguna diferencia en el polimorfismo rs35874116 y la percepción de los otros sabores estudiados.

Por otra parte, se detectó un mayor porcentaje de individuos sedentarios portadores del genotipo AA (37,3%), respecto a las otras variantes genéticas, GG (32,9%) y AG (30,6%).

4.2.4.1.2.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs35874116 del gen TAS2R38 y el consumo de alimentos

Respecto al análisis del consumo de alimentos, no encontramos ninguna diferencia entre los genotipos del polimorfismo rs35874116 y el consumo de alimentos, exceptuando con la ingesta de embutidos, la cual fue mayor en los portadores del genotipo GG ($p=0,026$) (datos no mostrados).

Al segmentar por sexo observamos diferencias estadísticamente significativas en las mujeres en el consumo de refrescos azucarados, siendo más consumida por los individuos GG (GG: $17,2\pm 10,8$ veces/semana; AG: $15,1\pm 11,6$ veces/semana y AA: $14,4\pm 10,3$ veces/semana; $p=0,049$), así como en refrescos tipo cola ($p=0,048$) y chocolate con leche ($0,052$), siendo en ambos casos más consumido por los sujetos GG (datos no mostrados). En el caso de los hombres, detectamos que los portadores del genotipo GG eran los que más consumían alimentos tipo magdalenas o bizcocho (GG $17,2\pm 10,8$ veces/semana; AG: $15,1\pm 11,6$ veces/semana y AA: $14,4\pm 10,3$ veces/semana; $p=0,049$).

Al analizar el consumo de kcal, detectamos que los sujetos GG consumían más kcal diarias que el resto de genotipos (GG: $2579,6\pm 645,7$; AG: $2451,0\pm 596,3$ y AA: $2488,7\pm 608,8$ Kcal/día; $p=0,003$), además de mostrar una mayor ingesta de carbohidratos (GG: $285,1\pm 70,0$ g/día; AG: $269,6\pm 66,5$ g/día y AA: $275,4\pm 67,6$ g/día; $p=0,015$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo rs35874116 y la adherencia a la Dieta Mediterránea.

Al estudiar la asociación entre las preferencias alimentarias y el polimorfismo rs35874116, encontramos diferencias entre los genotipos en la preferencia por el pan blanco y por los cereales de desayuno, obteniendo en ambos casos una mayor puntuación por parte de los sujetos GG del polimorfismo estudiado (datos no mostrados). Destacar una tendencia entre la preferencia por el azúcar y el rs35874116, obteniendo también, una mayor puntuación por los individuos GG (GG: $1,9 \pm 1,0$ puntos; AG: $1,8 \pm 1,0$ puntos y AA: $1,7 \pm 1,0$ puntos; $p=0,098$, p tendencia lineal= $0,042$).

Al analizar por sexo, obtuvimos diferencias solamente en mujeres respecto a la preferencia por cereales de desayuno ($p < 0,001$), pan blanco ($p=0,018$) y aunque no es un alimento considerado dulce, en las naranjas ($p=0,048$) y en el sabor ácido ($p=0,037$). En todos los alimentos y sabor nombrado anteriormente fue mayor la preferencia en los individuos GG (datos no mostrados). Los hombres con el genotipo GG fueron los que valoraron con una mayor puntuación la preferencia por el sabor dulce (GG: $2,5 \pm 0,7$ puntos; AG: $2,5 \pm 0,7$ puntos y AA: $2,3 \pm 0,8$ puntos; $p=0,040$).

4.2.4.1.2.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 con parámetros de obesidad

Estudiamos las diferencias según el genotipo del polimorfismo rs35874116 del gen del receptor del sabor dulce, TAS1R2 y fenotipos intermedios de obesidad, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4.38). Sin embargo, tras ajustar por posibles variables de confusión, obtuvimos una significación estadística en el valor de TG ($p=0,032$), glucemia ($p < 0,001$), CT total ($p=0,007$), c-LDL ($P=0,006$) e IMC ($p=0,050$).

Al diferenciar por sexo, detectamos diferencias en mujeres entre el polimorfismo rs35874116 y el valor de glucemia (GG: $92,0 \pm 22,0$ mg/dl; AG: $89,4 \pm 12,1$ mg/dl y AA: $92,1 \pm 15,9$ mg/dl; $p=0,039$), y en el sexo masculino en los niveles de triglicéridos plasmáticos (GG: $128,6 \pm 73,9$ mg/dl; AG: $119,2 \pm 71,7$ mg/dl y AA: $115,6 \pm 69,1$ mg/dl; $p=0,031$), siendo menor los valores de glucemia en los portadores del genotipo AG que habían mostrado una mayor percepción del dulce.

Tabla 4.38 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs35874116 en el gen TAS1R2.

	GG (n=229)	AG (n=682)	AA (n=571)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	42,19 ± 13,88	40,88 ± 14,46	41,9 ± 14,17	0,335
Peso (kg)	74,43 ± 18,21	73,33 ± 16,61	73,92 ± 16,68	0,653
IMC (kg/m²)	27,06 ± 6,09	26,21 ± 5,05	26,38 ± 5,1	0,106**
Cintura (cm)	90,42 ± 15,92	88,23 ± 14,57	89,17 ± 15,06	0,147
Masa grasa (%)	22,57 ± 12,01	21,33 ± 10,72	22,12 ± 10,77	0,245
Exceso de grasa N1	26,4%	30,5%	31,8%	0,774
Exceso de grasa N2	36,4%	29,7%	31,8%	
Grasa Visceral (pt)	7,47 ± 5,44	6,99 ± 5,12	7,47 ± 5,2	0,208
Glucemia (mg/dl)	94,22 ± 24,26	91,69 ± 16,38	93,36 ± 21,75	0,161**
CT (mg/dl)	209 ± 39,53	205,59 ± 38,45	204,01±41,24	0,281**
c-LDL (mg/dl)	133,15 ± 34,24	132,67 ± 32,12	128,67±34,83	0,096**
c-HDL (mg/dl)	61,85 ± 40,34	60,88 ± 14,88	60,55 ± 16,28	0,741
TG (mg/dl)*	108,72 ± 62,67	103,32 ± 59,72	103,41±56,87	0,282**
PAS (mmHg)	124,31 ± 17,61	124,61 ± 18,06	123,7 ± 18,02	0,671
PAD (mmHg)	78,08 ± 10,64	77,67 ± 10,16	77,41 ± 10,52	0,704

*P**: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs35874116 en los parámetros de interés. **Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). **:* p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad y sedentarismo.

Por otro lado, al analizar según el estado ponderal, se observó solamente en obesos, un mayor IMC en los portadores GG respecto a los otros genotipos (p=0,001).

4.2.4.1.3 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs239345 del gen SCNN1B y la percepción del sabor

Observamos en las concentraciones más altas de cloruro sódico una mayor percepción del sabor salado en los homocigotos AA del polimorfismo rs239345, sin observarse una tendencia en la percepción, ya que fueron los sujetos AT los que menos percibieron el sabor salado (Tabla 4.39).

Tabla 4.39 Puntuación obtenida en el test de sabor dulce en función de los diferentes genotipos del rs239345 del gen TAS1R2.

	AA (n=82)	AT (n=396)	TT (n=514)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
D5 (25mM)	0,66 ± 0,76	0,51 ± 0,77	0,57 ± 0,79	0,211
D4 (50 mM)	1,23 ± 1	1,11 ± 1,07	1,11 ± 0,99	0,599
D3 (75 mM)	1,94 ± 1,16	1,55 ± 1,18	1,63 ± 1,17	0,026*
D2 (100 mM)	2,18 ± 1,29	1,76 ± 1,21	1,91 ± 1,26	0,011**
D1 (200 mM)	2,89 ± 1,22	2,47 ± 1,37	2,58 ± 1,35	0,037**

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs239345 en la percepción del sabor dulce. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias de percepción según variantes del polimorfismo rs239345. *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad.

Cuando se incluyó en el análisis multivariante las variables tabaquismo y número de cigarrillos, se perdió la significación estadística.

A pesar de que el gen SCNN1B codifica para los canales del sodio, hemos visto que el polimorfismo estudiado se asocia con la percepción de otros sabores, como el dulce y el umami. Encontramos una mayor percepción en los participantes AA para el SNP de interés en las concentraciones D1 y D1 del sabor dulce respecto a los otros dos genotipos (p=0,002 y p=0,004 respectivamente). Recaltar que la relación entre el polimorfismo rs239345 y el sabor dulce sigue el mismo patrón de percepción que el sabor salado, ya que fueron los individuos heterocigotos los que más percibieron el sabor. En el caso del sabor umami fueron los heterocigotos los que percibieron en mayor grado las disoluciones D2 (100 mM) y D3 (75 mM); D2 AT: 1,7±1,3 puntos; AA: 1,6±1,3 puntos y TT: 1,5±1,2 puntos; p=0,049, y D3 AT: 1,6±1,3 puntos; AA: 1,4±1,1 puntos y TT: 1,3±1,1 puntos; p<0,001.

4.2.4.1.3.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs239345 del gen SCNN1B y el consumo de alimentos

En primer lugar, analizamos el consumo de grupos de alimentos y el polimorfismo rs239345, obteniendo diferencias estadísticamente significativas en la ingesta de carnes rojas semanales (AA: $9,5 \pm 6,3$ v/s; AT: $8,0 \pm 5,9$ v/s y TT: $8,6 \pm 5,7$ v/s; $p=0,028$) y frutos secos (AA: $2,7 \pm 4,3$ v/s; AT: $3,0 \pm 4,0$ v/s y TT: $3,6 \pm 4,9$ v/s; $p=0,022$). Al analizar por sexo solo obtuvimos estas diferencias en el caso del sexo femenino.

En relación con el consumo de alimentos, se obtuvo diferencias según el genotipo del polimorfismo rs239345 en la ingesta semanal de jamón york (AA: $2,85 \pm 3,0$ v/s; AT: $2,1 \pm 2,4$ v/s y TT: $2,4 \pm 2,6$ v/s; $p=0,017$), nueces (AA: $0,9 \pm 1,5$ v/s; AT: $1,3 \pm 2,3$ v/s y TT: $1,5 \pm 2,6$ v/s; $p=0,026$) y sal (AA: $7,7 \pm 5,2$ v/s; AT: $8,8 \pm 5,1$ v/s y TT: $9,2 \pm 5,2$ v/s; $p=0,016$). Destacar que los sujetos AA fueron los que más percibieron el sabor salado y a su vez los que menos consumo de sal manifestaron ingerir semanalmente.

Al estudiar el consumo alimentario por sexo, detectamos diferencias estadísticamente significativas en los hombres, en el consumo de pan de molde ($p=0,023$) y tocino-bacon ($p=0,031$), siendo más consumidos en los homocigotos AA (datos no mostrados).

4.2.4.1.3.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs239345 del gen SCNN1B con parámetros de obesidad

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas, de composición corporal, bioquímicas y de tensión arterial según el polimorfismo rs239345 al categorizar en 3 categorías (Tabla 4.40). Sin embargo, al agrupar a los individuos en un modelo recesivo, observamos diferencias estadísticamente significativas, presentando los sujetos TT una mayor tensión arterial (AA/AT: $123,1 \pm 18,3$ mmHg; TT: $125,1 \pm 17,7$ mmHg; $p=0,036$).

Detectamos al segmentar por sexo, que los hombres AA mostraron mayor c-HDL que los otros genotipos (AA: $67,8 \pm 89,8$ mg/dl; AT: $53,9 \pm 16,9$ mg/dl y TT: $52,6 \pm 12,3$ mg/dl; $p=0,005$). No observamos ninguna diferencia respecto a la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en mujeres.

Tabla 4.40 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs239345 en el gen SCNN1B.

	AA (n=111)	AT (n=598)	TT (n=740)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	40,93 ± 14,77	41,72 ± 14,29	41,1 ± 14,01	0,701
Peso (kg)	73,45 ± 14,41	73,34 ± 16,89	73,58 ± 16,92	0,966
IMC (kg/m²)	26,26 ± 4,88	26,24 ± 5,36	26,36 ± 5,17	0,916
Cintura (cm)	88,57 ± 13,31	88,28 ± 14,8	89,09 ± 14,76	0,601
Masa grasa (%)	29,17 ± 10,2	28,6 ± 10,2	28,4 ± 10,2	0,743
Exceso grasa N1	32,4 %	28,9 %	31,5 %	0,892
Exceso grasa N2	28,2 %	32,6 %	29,2 %	
Grasa Visceral (pt)	6,86 ± 4,64	7,12±5,17	7,14 ± 5,11	0,858
Glucemia (mg/dl)	91,09 ± 16,44	92,03±16,48	92,95 ± 19,29	0,472
CT (mg/dl)	204,36±37,7	204,76±40,64	205,42 ± 39,23	0,937
c-LDL (mg/dl)	130,63±30,37	130,08±34,63	131,49 ± 33,17	0,773
c-HDL (mg/dl)	65,07±4,15	60,83±16,22	59,98 ± 15,4	0,062
TG (mg/dl)*	102,99±60,23	102,53±55,57	103,43 ± 57,74	0,811
PAS (mmHg)	123,42±15,97	123,08±18,68	125,11 ± 17,73	0,108**
PAD (mmHg)	76,25±10,32	77,43±10,41	77,87 ± 10,48	0,285

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs239345 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo y medicación antihipertensiva.

Al corregir por variables de confusión como la edad, el sexo y el sedentarismo, el polimorfismo rs239345 se relacionó de forma significativa con la HTA (p=0,010). Posteriormente, se calculó el riesgo del polimorfismo rs239345 de tener hipertensión arterial y se detectó que ser portador del alelo A tenía un menor riesgo de HTA (OR= 0,758 IC95% (0,57-1,00) p=0.054). Al realizar este análisis detectamos que los hombres tenían mayor riesgo de HTA que las mujeres (OR= 3,40 IC95% (2,53-4,56) p<0,001), y en el caso solamente de las mujeres, las

participantes sedentarias tenían más riesgo de HTA que las no sedentarias (OR= 1,75 IC95% (1,18-2,62) p=0.006).

4.2.4.1.4 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs1761667 del gen CD36 y el sabor graso

En los últimos años, se ha asociado el gen CD36 con la percepción gustativa de la grasa en humanos. Al no disponer de test de percepción del sabor de la grasa en esta investigación, describiremos el polimorfismo rs1761667 en la población de estudio (Tabla 4.41).

Tabla 4.41 Valores de porcentaje de individuos según los genotipos del polimorfismo rs1761667 en función del sexo y la obesidad.

	Total	Hombres	Mujeres	P*	Obesos	No obesos	P**
	(n=1330)	(n=530)	(n=800)		(n=288)	(n=1023)	
	%	%	%		%	%	
AA (%)	32,0	31,1	32,6	0,840	32,6	31,8	0,713
AG (%)	48,1	46,8	47,3		47,7	45,1	
GG (%)	20,8%	20,6%	20,7%		20,5	22,2	

*P** y *P***: valor obtenido mediante un test de Chi- Cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres y entre obesos y no obesos respectivamente.

4.2.4.1.4.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs1761667 del gen CD36 y el consumo de alimentos

En primer lugar, se analizó el consumo de los grupos de alimentos vistos en esta tesis con el polimorfismo rs1761667 sin obtener ninguna diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, al analizar según el sexo, obtuvimos diferencias en el consumo de carnes rojas en hombres, siendo más consumida por los participantes con el genotipo GG (AA: 8,2±5,3; AG: 7,8±5,3 y GG: 9,2±6,8 raciones/semana; p=0,046). En las mujeres, detectamos diferencias estadísticamente significativas en la ingesta de frutos secos semanales, siendo más consumida por los homocigotos AA y GG (AA: 3,0±4,4; AG: 2,1±3,7 y GG: 2,9±4,2 raciones/semana; p=0,016).

Posteriormente, analizamos las diferencias de consumo de los alimentos de forma individual, obteniendo diferencias según genotipo en tres alimentos

caracterizados por ser grasos, como el aceite de girasol ($p=0,016$, p de tendencia lineal: $0,005$), paté ($p=0,006$, p de tendencia lineal: $0,002$) y la ternera frita ($p<0,001$, p de tendencia lineal: $0,005$), siendo más consumidos en todos los casos por los sujetos GG y siguiendo una tendencia entre los tres genotipos (datos no mostrados). Al estudiar las diferencias según el sexo, obtuvimos en hombres, que los participantes GG consumían más raciones semanales de margarina (AA: $0,3\pm 0,9$ raciones/semana; AG: $0,2\pm 0,5$ raciones/semana y GG: $0,4\pm 1,2$ raciones/semana; $p=0,033$).

En la figura 4.18 se presentan las diferencias de consumo en mujeres según el polimorfismo rs1761667 respecto a alimentos de sabor graso debido a su composición o a su cocción. En todos los casos estos alimentos fueron más consumidos por las mujeres GG.

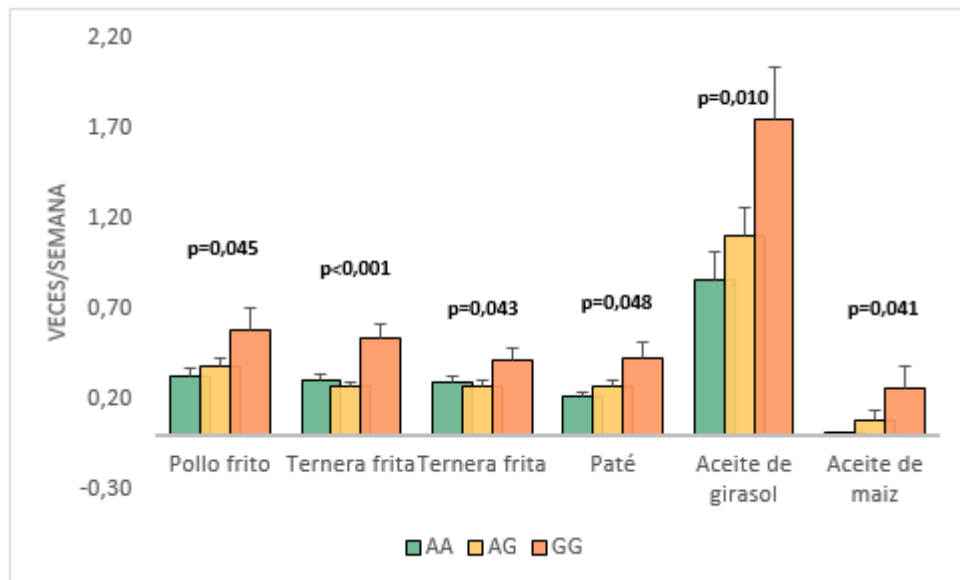


Figura 4.18 Consumo de alimentos grasos en mujeres según el polimorfismo rs1761667 del gen CD36.

No se detectaron diferencias en la ingesta de macronutrientes ni en la ADM en la población de estudio. Sin embargo, se vio en el límite de la significación estadística, una mayor ingesta energética en los individuos portadores GG respecto a los otros dos grupos tras ajustar por edad, sexo, actividad física y obesidad ($p=0,05$).

Al analizar la asociación entre las preferencias alimentarias y de sabores con el polimorfismo rs1761667, solo encontramos diferencias significativas en las mujeres respecto a alimentos dulces (dulces y helados, chocolate y azúcar ($p<0,05$),

siendo más valorados por los GG. Además, presentan correlaciones positivas y débiles con el consumo de los alimentos correspondientes (datos no mostrados).

4.2.4.1.4.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs1761667 del gen CD36 con parámetros de obesidad

No se hallaron diferencias según el rs1761667 del gen CD36 respecto a fenotipos intermedios de obesidad (Tabla 4.42). Sin embargo, cuando se ajustó por variables de confusión, se alcanzó la significación estadística en los niveles plasmáticos de glucosa ($p=0,001$) y CT ($p=0,019$), presentando los portadores del genotipo GG menores valores de estos parámetros.

Tabla 4.42 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs1761667 en el gen CD36.

	AA (n=420)	AG (n=619)	GG (n=274)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	41,4 ± 14,08	41,71 ± 14,46	39,65 ± 13,82	0,135
Peso (kg)	73,67 ± 16,69	73,75 ± 16,46	74,61 ± 18,2	0,739
IMC (kg/m²)	26,53 ± 5,36	26,38 ± 5,12	26,36 ± 5,54	0,874
Cintura (cm)	89,08 ± 15	88,93 ± 14,62	88,77 ± 15,49	0,964
Masa grasa (%)	28,91 ± 10,14	28,43 ± 10,23	28,18 ± 10,2	0,622
Exceso de grasa N1	29,2%	34%	24,5%	0,459
Exceso de grasa N2	31,6%	27,9%	34,3%	
Grasa Visceral (pt)	7,52 ± 5,58	7,18 ± 5,02	6,94 ± 5,12	0,332
Glucemia (mg/dl)	93,2 ± 23,85	92,71 ± 16,68	91,56 ± 13,25	0,532**
CT (mg/dl)	206,55 ± 39,82	205,33 ± 40,31	202,62±40,28	0,449**
c-LDL (mg/dl)	132,3 ± 35,2	131,55 ± 33,02	128,86±33,8	0,445
c-HDL (mg/dl)	59,46 ± 14,96	59,56 ± 13,96	62,55±36,83	0,109
TG (mg/dl)*	102,39 ± 50,26	105,97 ± 60,96	100,57±58,49	0,602
PAS (mmHg)	124,35 ± 17,74	124 ± 17,78	123,71±19,08	0,899
PAD (mmHg)	77,76 ± 10,56	77,34 ± 10,66	78,06±10,94	0,618

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs1761667 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, actividad física, obesidad y tratamiento farmacológico.

Por otra parte, se analizó el riesgo de DMT2 en el polimorfismo rs1761667 sin detectarse valores estadísticamente significativos. Sin embargo, se detectó en los hombres homocigotos AA un mayor riesgo de DMT2 tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo, sedentarismo y tratamiento farmacológico) (Tabla 4.43).

Tabla 4.43 Análisis del riesgo de DMT2 según el genotipo del polimorfismo rs1761667 del gen CD36 en hombres.

Genotipo	DMT2 (%)	No DMT2 (%)	P ¹	OR (IC 95%) P ²	OR (IC 95%) P ³
				AA vs AG+ GG	AA vs AG+ GG
AA	36,5	32,9			
AG	50	45,8	0,395	1,77 (0,81-3,89) 0,155	4,2 (0,99-11,65) 0,05
GG	13,5	21,3			

P¹: p valor de comparación de frecuencias genotípicas entre obesos/no obesos obtenido mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. ²: estimaciones brutas mediante regresión logística simple; ³: estimaciones ajustadas por edad, sexo, sedentarismo y tratamiento farmacológico mediante regresión logística múltiple.

4.2.4.2 Estudio genético de polimorfismos relacionados con el consumo de alimentos y su asociación con la obesidad y parámetros relacionados

En este apartado se expondrán los resultados de polimorfismos relacionados con el consumo de alimentos, en concreto el polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 (*Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2*) relacionado con el metabolismo del café y el polimorfismo rs4988235 que se encuentra en una región próxima al gen de la lactasa (LCT) y se asocia con la persistencia o intolerancia a la lactosa que podría estar relacionado con el consumo de lácteos.

En primer lugar, se presenta la distribución genotípica, distribución alélica y el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) en la población total y por sexo en los polimorfismos nombrados anteriormente (Tabla 4.44). Los polimorfismos estudiados se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Tabla 4.44 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes relacionados con el consumo de alimentos en población general y por sexos.

Gen	SNP	Genotipo	Población total	Frecuencia alélica	HW	Hombres	Mujeres	P*
			n=1567			n=597	n=932	
CYP1A2	rs2472297	CC (%)	69,7	C=0,832	0,520	71,5	68,3	0,378
		CT (%)	27,3	T=0,167		25,9	28,3	
		TT (%)	3,0			2,6	3,3	
			n=1623			n=600	n=945	
LCT	rs4988235	TT (%)	14,5	T=0,395	0,737	13,8	16,6	0,314
		CT (%)	47,4	C=0,605		49,2	46,7	
		CC (%)	36,8			37,0	36,7	

P*: valor P (T student) en la comparación de las diferencias entre hombres y mujeres. HW: P valor del equilibrio de Hardy-Weinberg. SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

4.2.4.2.1 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 y el consumo de alimentos

Detectamos diferencias estadísticamente significativas en el consumo de café con leche según el polimorfismo rs2472297, siendo más consumido por los sujetos TT (CC: $1,9 \pm 1,5$ cafés/día; CT: $2,1 \pm 1,6$ cafés/día y TT: $2,8 \pm 2,1$ cafés/día; $p=0,001$).

Obtuvimos diferencias en el límite de la significación estadística con el café solo sin azúcar ($p=0,062$ y p de tendencia lineal= $0,023$), siendo consumido en mayor grado, al igual que en el café con leche ($p=0,003$), por los TT.

Al analizar por sexo, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los hombres respecto al consumo de café con leche ($p=0,007$) y en las mujeres respecto al café solo sin azúcar ($p=0,049$) (Figura 4.19).

En cuanto al consumo de café total (variable agrupada) se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo de interés, consumiendo los participantes homocigotos TT una mayor cantidad de café diario.

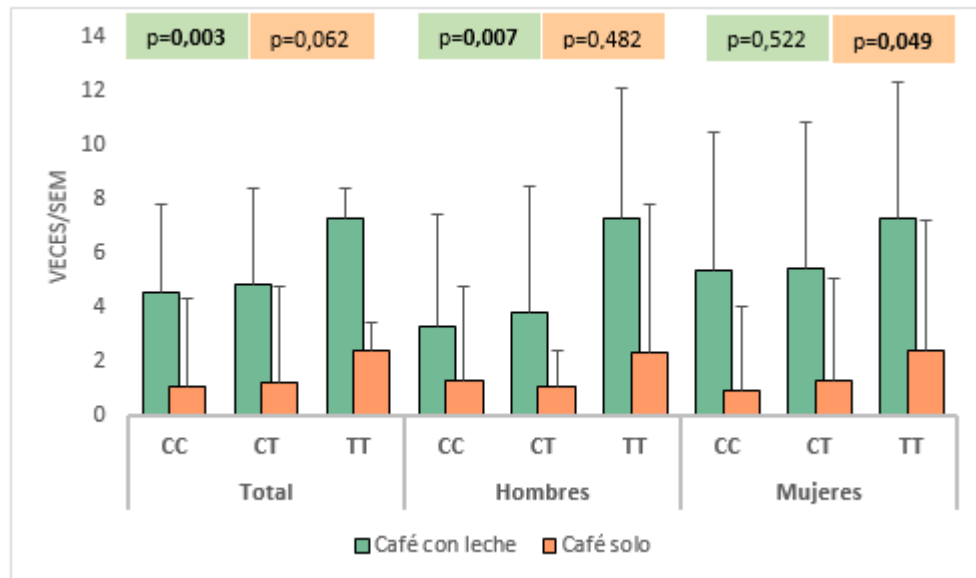


Figura 4.19 Diferencias en el consumo de café en el polimorfismo rs2472297 en la población total y por sexos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo rs2472297 y el valor energético diario y de macronutrientes, ni tampoco con la adherencia a la Dieta Mediterránea.

Al estudiar la correlación entre el consumo de café y el de otros grupos de alimentos, obtuvimos correlaciones positivas, aunque muy débiles, entre la ingesta de café con leche y los refrescos azucarados ($r=0,143$; $p<0,001$). Respecto al café solo sin azúcar se correlacionó positivamente con el consumo de pescado ($r=0,105$; $p<0,001$) y verduras ($r=0,110$; $p<0,001$). Así como de forma negativa con el consumo de refrescos ($r= - 0,155$; $p<0,001$).

4.2.4.2.1.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 con parámetros de obesidad

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 con la obesidad, así como con otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, hipercolesterolemia e hiperglucemia), incluso tras ajustar por sexo y edad.

En un análisis posterior, cuando se agrupó en portadores del alelo C y homocigotos mutados (TT) y se determinó el riesgo de HTA, se obtuvo que los homocigotos TT tenían mayor riesgo de HTA (OR= 3,012 IC95% (1,24-7,32) $p=0,0015$), tras ajustar por edad, sexo, medicación antihipertensiva, sedentarismo y consumo de café.

Al estudiar el posible efecto del consumo de café en el conjunto de la población respecto a la tensión arterial, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el número de tazas diarias consumidas, siendo mayor la TA sistólica en los sujetos que consumían una media de 1 a 3 cafés diarios (0 cafés: TA=122,3±20,1 mmHg, 1-3 cafés: TA=125,0±18,0 mmHg y ≥ 4 cafés: TA=121,5±16,8 mmHg; $p=0,012$).

Posteriormente, se decidió estudiar la integración entre el efecto del polimorfismo en la HTA y el consumo de café. Pese a que no se observó una significación estadística en la interacción (p interacción=0,545), se detectó un mayor riesgo en los individuos homocigotos TT solamente en los sujetos que bebían de 1 a 3 cafés diarios tras ajustar por variables de confusión (OR= 4,87 IC95% (1,42-10,65) $p=0,012$), tal y como se puede observar en la Figura 4.20 respecto al mayor nivel de PAS de los portadores TT. Sin embargo, tras ajustar además, por la ingesta de sal, el valor del riesgo estuvo al borde de la significación estadística ($p=0,054$).

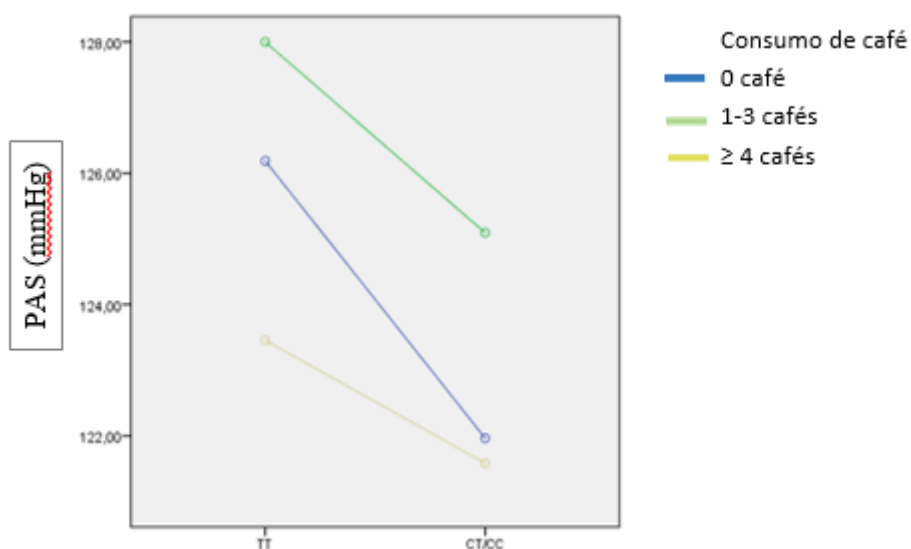


Figura 4.20 Interacción entre el consumo de café, presión arterial sistólica y polimorfismo rs2472297

También, se examinó la posible correlación entre el consumo de café parámetros antropométricos relacionados con el riesgo cardiovascular y se hallaron correlaciones positivas, aunque muy débiles del consumo de café solo sin azúcar y café con leche y la grasa visceral e IMC (datos no mostrados).

Cuando evaluamos el estilo de vida con el consumo de café detectamos una correlación negativa del café con leche con el número de horas de sueño ($r=0,124$, $p<0,001$), es decir, a menor horas de sueño mayor consumo de café con leche.

4.2.4.2 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs4988235 del gen LCT y el consumo de alimentos

Teniendo en cuenta que la persistencia o tolerancia a la lactasa (LP) es definida genéticamente siguiendo un modelo dominante, se agrupó a los portadores del alelo T (CT y TT) y se comparó con los sujetos CC para los posteriores análisis estadísticos. Así, al estudiar las diferencias de consumo de lácteos según estas variantes genéticas, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta de lácteos semanal, siendo más consumido por los portadores del alelo T (TT/CT: $22,5\pm 11,1$ veces/semana y CC: $21,0\pm 11,3$ veces/semana; $p=0,023$).

Al evaluar el consumo de lácteos se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de leche entera, leche semidesnatada o desnatada y yogur entero, siendo más consumido en todos los casos por los individuos LP o portadores del alelo T ($p=0,046$, $p=0,067$ y $p=0,023$, respectivamente) (Figura 4.21).

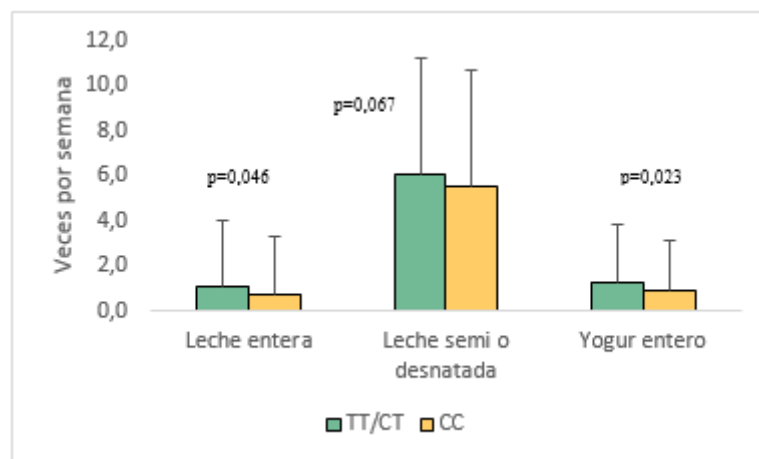


Figura 4.21 Diferencias de consumo de lácteos según el rs4988235 del gen LCT.

Al analizar por sexos, observamos diferencias estadísticamente significativas en el caso de los hombres en el consumo de yogur entero (TT/CT: $1,4 \pm 2,6$ v/d y CC: $1,0 \pm 2,0$ v/d; $p=0,039$) y en la leche semi o desnatada en las mujeres (TT/CT: $1,4 \pm 2,6$ v/d y CC: $1,0 \pm 2,0$ v/d; $p=0,039$), siendo más consumidos en ambos sexos por los portadores del alelo T.

Respecto al estudio de las diferencias en la ingesta de lácteos según el polimorfismo rs4988235 según el estado ponderal, solamente se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los no obesos respecto al consumo de yogur entero ($p=0,029$) y de leche entera, estando en el límite de la significación estadística ($p=0,061$) (datos no mostrados), siendo más consumido de igual modo por los portadores del alelo T.

Conjuntamente, se estudió el riesgo de consumir más lácteos según el polimorfismo rs4988235 del gen LCT y se observó un mayor riesgo de ser grandes consumidores de lácteos en los portadores del alelo T o LP (OR= 1,33 IC95% (1,05-1,67) $p=0,017$), incluso tras ajustar por edad y sexo (OR= 1,34 IC95% (1,06-1,70) $p=0,013$).

4.2.4.2.2.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs4988235 del gen LCT con parámetros de obesidad

En la población estudiada, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos, siendo los individuos CC, los que presentaron mayor concentración de colesterol total y de TG incluso tras ajustar por variables de confusión ($p=0,027$ y $p=0,032$, respectivamente). En la tabla 4.45 se muestra las diferencias en datos antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los portadores del alelo TT y los homocigotos CC del polimorfismo rs4988235.

Tabla 4.45 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs4988235 del gen LCT.

	Portador T (n=972)	CC (n=564)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	41,92 ± 14,43	41,49 ± 14,48	0,571
Peso (kg)	73,81 ± 16,66	73,72 ± 17,29	0,913
IMC (kg/m2)	26,43 ± 5,31	26,34 ± 5,22	0,739
Cintura (cm)	88,76 ± 14,79	88,85 ± 15,02	0,906**
Masa grasa (%)	28,66 ± 10,51	28,42 ± 10,02	0,657
Exceso grasa N1	27,9 %	34,1 %	0,161
Exceso grasa N2	32,3 %	30,2 %	
Grasa Visceral (pt)	7,17 ± 5,17	7,21 ± 5,15	0,896
Glucemia (mg/dl)	92,85 ± 21,52	91,96 ± 14,85	0,390
CT (mg/dl)	203,32 ± 38,35	208,51 ± 41,64	0,014**
c-LDL (mg/dl)	130,6 ± 32,82	131,31 ± 36,16	0,715
c-HDL (mg/dl)	60,09 ± 15,36	61,61 ± 17,23	0,076
TG (mg/dl)*	101,95 ± 56,75	106,29 ± 62,14	0,152**
PAS (mmHg)	124,11 ± 17,69	123,74 ± 18,8	0,704
PAD (mmHg)	77,76 ± 10,38	77,25 ± 11	0,366

P*: valor P (T student) en la comparación de las variables entre portadores del alelo G y homocigotos para C en el rs4988235 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol de baja densidad; c-HDL: colesterol de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación.

Tras ajustar por variables confusoras se alcanzó la significación estadística en la concentración de TG (p=0,021) y se perdió en los niveles de CT (P=0,352). Al mismo tiempo y tras ajustar por variables de confusión, se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto al perímetro de la cintura, siendo mayor este valor en los no tolerantes a la lactosa o CC (p=0,045), y en el IMC pero sin alcanzar la significación estadística (p=0,086). Al analizar por sexos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el caso de los hombres, siendo al igual que en población general, los sujetos CC los que tuvieron una mayor concentración plasmática de colesterol total (TT/CT: 198,1±39,2 mg/dl y

CC:206,6±40,3 mg/dl; p=0,012) y de TG (TT/CT: 114,5±67,2 mg/dl y CC:128,2±76,6 mg/dl; p=0,055).

En cuanto al estado ponderal, observamos en los participantes no obesos, estando en el borde de la significación, una mayor concentración de TG (TT/CT: 91,8±48,5 mg/dl y CC: 98,2±56,2 mg/dl; p=0,073). Al mismo tiempo, se vio en los individuos obesos una mayor concentración de CT total (TT/CT: 207,0±34,7 mg/dl y CC:218,8±37,9 mg/dl; p=0,005), c-HDL (TT/CT: 51,8±12,0 mg/dl y CC: 56,5±16,9 mg/dl; p=0,010) y c-LDL (TT/CT: 130,2±28,7 mg/dl y CC: 143,1±34,7 mg/dl; p=0,079), estando este último en el límite de la significación estadística. Se mantuvo en los sujetos obesos la significación estadística tras ajustar por variables de confusión en los niveles de colesterol total y de c-HDL.

Asimismo, se estudió el riesgo de hipercolesterolemia y otros parámetros asociados tanto en población general, como por sexos y obesidad, sin detectarse resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, tras estudiar el riesgo de obesidad en el polimorfismo rs4988235 según la ingesta de lácteos semanal, se detectó un menor riesgo en los portadores del alelo T solamente en los grandes consumidores de lácteos tras ajustar por edad, sexo, tabaco y actividad física (OR= 0,51 IC95% (0,26-0,99) p=0,045).

Por otra parte, se analizó el consumo de lácteos semanales observando un mayor consumo de lácteos en las mujeres (p<0,001). Se clasificaron a los individuos en alto y bajo consumo de lácteos en función del valor de la media de consumo de lácteos semanales de la población total (21,9±11,2 veces/semana).

Una vez clasificados a los individuos, se asoció la ingesta de lácteos con la obesidad y otros fenotipos intermedios, observándose una mayor concentración en los sujetos con una alta ingesta de lácteos semanal de CT total (bajo consumo: 201,8±39 mg/dl y alto consumo: 208,2±39,4 mg/dl; p=0,003), c-LDL (bajo consumo: 128,5±38,6 mg/dl y alto consumo: 132,6±33,2 mg/dl; p=0,039) y c-HDL (bajo consumo: 59,7±16,2 mg/dl y alto consumo: 61,6±15,8 mg/dl; p=0,037), además de mayor porcentaje de masa grasa corporal (bajo consumo: 27,9±10,5% y alto consumo: 29,5±10,2 %; p=0,004). Sin embargo, tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo, obesidad, tratamiento hipocolesterolemiante y sedentarismo) se perdió la significación estadística en todas las variables.

Por último, se analizó el riesgo de factores asociados con la obesidad según el consumo de lácteos sin observarse resultados significativos. No obstante, se detectó en hombres un mayor riesgo de hipercolesterolemia en sujetos con un bajo consumo de lácteos (OR= 1,53 IC95% (1,01-2,33) p=0,048), tras ajustar por edad,

sexo, sedentarismo y medicación. Estos resultados no fueron vistos en las mujeres ni al analizar en obesos y no obesos.

4.2.4.3 Estudio genético de polimorfismos relacionados con el ritmo circadiano y su asociación con la obesidad y parámetros relacionados

En este apartado se exponen los resultados de polimorfismos implicados en la regulación de los ritmos circadianos, en concreto el polimorfismo rs4580704 del gen *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), rs1982350 del gen *BMAL1*, alias *ARNTL* (*Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like*) y el polimorfismo rs10830963 del gen *MTNR1B* (*Melatonin Receptor 1B*).

A continuación, se presenta la distribución genotípica, distribución alélica y el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) en la población total y por sexo en los polimorfismos nombrados anteriormente se presenta en la tabla 4.46, que se encuentran en equilibrio de HW.

Tabla 4.46 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes reguladores del ritmo circadiano en población general y por sexos.

Gen	SNP	Genotipo	Población total	Frecuencia alélica	HW	Hombre (%)	Mujer (%)	P*
CLOCK	rs4580704		n=1566		0,107	n=588	n=917	0,867
		CC (%)	39,2	C=0,618		38,8	39,6	
		CG (%)	45,3	G=0,382		46,1	44,7	
		GG (%)	15,5			15,1	15,7	
BMAL1	rs1982350		n=1521		0,730	n=579	n=908	0,556
		TT (%)	10,6	T=0,323		9,5	11,0	
		CT (%)	43,3	C=0,677		43,2	43,8	
		CC (%)	46,0			47,3	45,2	
MTNR1B	rs10830963		n=1548		0,162	n=593	n=904	0,372
		CC (%)	47,7	C=0,685		48,7	47,0	
		CG (%)	41,6	G=0,315		39,6	42,9	
		GG (%)	10,7			11,6	10,1	

P*: valor P (T student) en la comparación de las diferencias entre hombres y mujeres. HW: P valor del equilibrio de Hardy-Weinberg. SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

4.2.4.3.1 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK y el sueño

No se observaron diferencias según el genotipo del polimorfismo rs4580704 respecto a los hábitos de sueño (Tabla 4.47), tampoco al ajustar por factores confusores (edad y sexo) y al comparar por sexos.

Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la calidad del sueño y el polimorfismo, siendo los individuos CG y GG quienes manifestaron un mayor sueño reparador, mientras que los que valoraron con peor calidad de sueño nocturno fueron los portadores del alelo C ($p=0,048$) (Figura 4.22).

Tabla 4.47 Diferencias en el hábito del sueño según el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK

	CC (n=123)	CG (n=136)	GG (n=45)	
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	P*
Despertar laboral	7,05 \pm 1,53	7,07 \pm 1,3	7,2 \pm 1,36	0,826
Despertar sábado	8,6 \pm 1,76	8,77 \pm 1,56	9,12 \pm 1,83	0,207
Despertar domingo	9,06 \pm 1,57	9,15 \pm 1,45	9,52 \pm 2,89	0,324
Horas de sueño	6,95 \pm 1,04	6,8 \pm 0,9	6,72 \pm 0,93	0,302
Siesta diaria (%)	19,5	23	20	0,632

*P**: valor *P* en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs4580704 en los parámetros de interés. Siesta diaria (%): % de individuos que manifiestan realizar siesta diariamente.

Además, se valoró las diferencias en el horario de las comidas entre semana y fin de semana, y pese a que los individuos GG tenían un horario más tardío en realizarlas, no se obtuvo ninguna diferencia estadísticamente significativa.

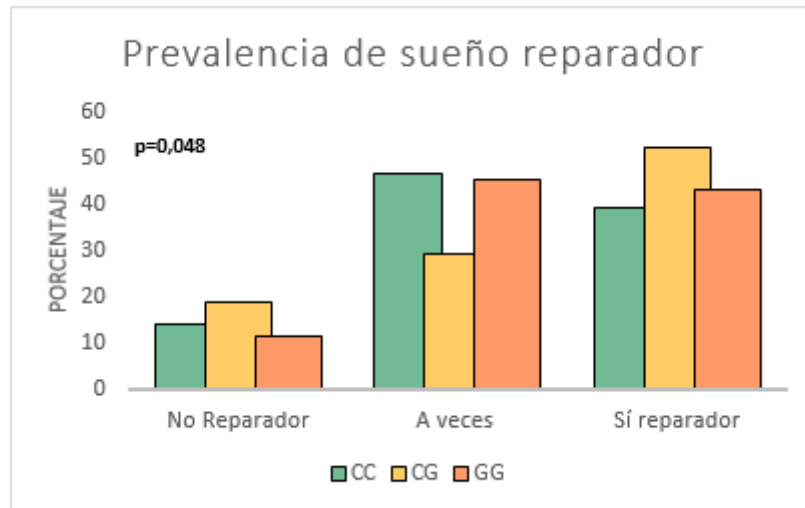


Figura 4.22 Diferencias en el porcentaje referido de calidad del sueño según los genotipos del polimorfismo rs4580704.

4.2.4.3.1.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK y el consumo de alimentos

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de grupos de alimentos, como es el caso de los embutidos, los cuales fueron más consumidos por los homocigotos GG ($P=0,004$) (datos no mostrados). No obstante, no se observó ninguna diferencia en la adherencia a la DM respecto al polimorfismo rs4580704.

Se valoró el consumo energético total y de macronutrientes y no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, se detectó en el límite de la significación estadística un mayor consumo de grasas totales y de AGP en los portadores del alelo menor o G ($p=0,058$ y $p=0,087$, respectivamente).

4.2.4.3.1.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK con parámetros de obesidad

Debido a la baja prevalencia del genotipo GG, se agruparon en portadores del alelo G y homocigotos para CC, para tener una mayor potencia estadística.

Se observó diferencias en parámetros antropométricos y de composición corporal en la población total, y al analizar por sexo, solamente se obtuvieron estas diferencias en hombres. Las diferencias entre estos dos grupos se pueden ver en la tabla 4.48.

Tabla 4.48 Parámetros antropométricos, composición corporal, variables bioquímicas y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK.

	CC (n=593)	Portador G (n=907)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	42,16 ± 14,07	40,62 ± 14,3	0,044
Peso (kg)	74,65 ± 18,52	73,05 ± 16,6	0,081
IMC (kg/m²)	26,69 ± 5,72	26,12 ± 5,25	0,045**
Cintura (cm)	89,66 ± 16,45	88,11 ± 14,68	0,058**
Masa grasa (%)	29,3 ± 10,36	28,22 ± 10,26	0,048**
Exceso de grasa N1	30,1%	30,4%	0,020**
Exceso de grasa N2	35,4%	28,7%	
Grasa Visceral (pt)	7,56 ± 5,36	6,97 ± 5,06	0,029**
Glucemia (mg/dl)	93,19 ± 21,98	91,54 ± 15,84	0,056**
CT (mg/dl)	205,06 ± 40,96	203,41 ± 39,93	0,440
c-LDL (mg/dl)	130,62 ± 34,3	129,91 ± 34,39	0,717
c-HDL (mg/dl)	68,6 ± 116,93	65,07 ± 84,78	0,501
TG (mg/dl)*	107,05 ± 61,03	100,9 ± 55,74	0,734
PAS (mmHg)	123,66 ± 20,46	123,76 ± 18,34	0,921
PAD (mmHg)	77,32 ± 11,9	77,31 ± 11,09	0,989

P*: valor P (T student) en la comparación de las variables entre portadores del alelo G y homocigotos para C en el polimorfismo rs4580704. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, actividad física y ADM. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, actividad física y ADM.

Además, se identificó una interacción gen-dieta asociada al nivel de glucosa y el gen CLOCK. Mediante la categorización de la ingesta de AGM a partir del valor de su media (11,42%), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el genotipo rs4580704 para la glucosa cuando el porcentaje de AGM era mayor de la media, presentando los portadores del alelo menor G menores concentración de glucosa plasmática ($p=0,043$), sin diferencias cuando el consumo de AGM era menor ($p=0,306$) Figura 4.23.

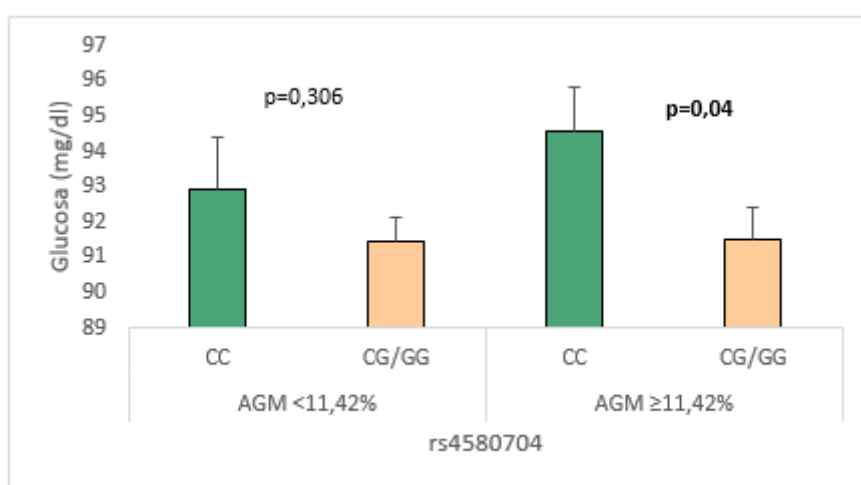


Figura 4.23 Media de la concentración plasmática de glucosa para el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK según la ingesta de AGM.

Por último, se valoró el riesgo de fenotipos intermedios de obesidad y se obtuvo un mayor riesgo en el genotipo CC de hiperglucemia (OR= 1,73; IC95% (1,02-2,94) $p=0,042$), cintura (OR= 1,29; IC95% (1,04-1,60) $p=0,023$) y obesidad (OR= 1,37; IC95% (1,07-1,76) $p=0,012$), manteniendo la significación tras ajustar por factores de confusión (edad, sexo, sedentarismo y medicación) en el caso de la cintura (OR=1,66; 95% IC: 1,09-2,52; $p=0,018$) y la obesidad (OR=1,61; 95% IC: 1,07-2,43; $p=0,023$), y al límite de la significación estadística en la hiperglucemia (OR=1,75; 95% IC: 0,97-3,14; $p=0,063$).

4.2.4.3.2 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1 y el sueño

No se observaron diferencias según el genotipo del polimorfismo rs1982350 en el BMAL1 respecto a los hábitos de sueño (Tabla 4.49).

Tabla 4.49 Diferencias en el hábito del sueño según el polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1

	TT (n=24)	CT (n=115)	CC (n=142)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Despertar laboral	7,09 ± 0,73	6,98 ± 1,51	7,06 ± 1,44	0,891
Despertar sábado	9 ± 1,49	8,73 ± 1,77	8,74 ± 1,73	0,773
Despertar domingo	9,22 ± 1,71	9,24 ± 1,94	9,12 ± 1,71	0,874**
Hora de sueño	6,71 ± 0,9	6,84 ± 1	6,86 ± 0,92	0,762
Siesta diaria (%)	39,2	52,2	43,2	0,056

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs1982350 en los parámetros de interés. Siesta diaria (%): % de individuos que manifiestan realizar siesta diariamente. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad.

Al estudiar la calidad del sueño, obtuvimos diferencias al límite de la significación estadística (p=0,056) sin seguir una tendencia, siendo los sujetos CC los que manifestaron tener un mayor sueño reparador, con un 52,5%, seguidos de los TT (45,8%) y CT (40,7). Los participantes portadores del alelo T fueron los que tenían una mayor prevalencia de individuos con sueño a veces reparador (TT: 41,7%, 46,9% CT y CC: 28,8%).

4.2.4.3.2.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1 y el consumo de alimentos

En primer lugar, se analizaron las diferencias en el consumo de diferentes grupos de alimentos según el polimorfismo rs1982350, viéndose pequeñas diferencias, aunque estadísticamente significativas, en el consumo de frutos secos según el genotipo (TT: 3,6±5,3, CT: 2,8±3,7 y CC: 3,5±4,8 veces/semana; p=0,016).

Al segmentar por sexo, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alimentos, pero sin ser relevantes en este apartado.

Por otra parte, se estudió las diferencias entre los genotipos del polimorfismo rs1982350 y el consumo de macronutrientes tanto en porcentaje, como en gramos diarios, sin obtenerse diferencias respecto a la población total. Sin embargo, al segmentar por sexo, observamos, solo en hombres, diferencias en el porcentaje total de consumo diario de hidratos de carbono (TT: 42,2±4,4 %, CT: 44,4±3,7 % y CC: 44,1±3,9 %; p=0,003), grasas (TT: 36,4±3,7 %, CT: 34,8±3,8 % y CC: 35,0±3,9 %; p=0,037), incluso tras ajustar por edad y sexo. Además, se obtuvo en el límite de la significación estadística diferencias en el porcentaje total de consumo de proteínas al día (TT: 19,8±3,6 %, CT: 19,0±1,9 % y CC: 19,2±1,8 %; p=0,061).

Respecto a la adherencia a la Dieta Mediterránea, no obtuvimos diferencias entre los diferentes grupos del polimorfismo estudiado.

4.2.4.3.2.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1 con parámetros de obesidad

Se creó un modelo recesivo para el rs1982350 del gen BMAL1. Se establecieron dos grupos, por un lado, los portadores del alelo común o ancestral (CT y TT) y por otro los homocigotos mutados (CC). Se observaron diferencias en la glucemia basal (p=0,015), incluso tras ajustar por variables confusoras (Tabla 4.50). Estas diferencias solo se detectaron en hombres. Además, observamos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa grasa en el sexo masculino, siendo mayor en el genotipo CC (portador T:21,6%, CC: 23,4%; p=0,016).

Posteriormente, se analizó el riesgo del polimorfismo de interés y se obtuvo un menor riesgo de hiperglucemia para los portadores del alelo T (OR= 0,56 IC95% (0,33-0,96) p=0,033). Sin embargo, tras ajustar por variables confusoras, se perdió la significación estadística (OR= 0,75 IC95% (0,25-2,23) p=0,603).

Resultados similares se obtuvieron al estudiar el riesgo de hipertrigliceridemia en el polimorfismo de interés, detectando un menor riesgo en los portadores del alelo T (OR= 0,75 IC95% (0,56-0,99) p=0,045), que tras ajustar por las variables de confusión anteriormente nombradas no alcanzó la significación estadística (OR= 0,76 IC95% (0,55-1,04) p=0,088).

Tabla 4.50 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1.

	Portador T (n=798)	CC (n=680)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	40,66 ± 13,86	41,9 ± 14,69	0,101
Peso (kg)	72,97 ± 16,12	74,44 ± 17,46	0,093
IMC (kg/m²)	26,14 ± 5,07	26,63 ± 5,46	0,077
Cintura (cm)	88,01 ± 14,93	89,12 ± 15,85	0,168
Masa grasa (%)	28,27 ± 10,29	28,8 ± 10,34	0,321
Exceso de grasa N1	30,9%	28,6%	0,487
Exceso de grasa N2	28,4%	33,3%	
Grasa Visceral (pt)	6,89 ± 5,02	7,45 ± 5,31	0,037*
Glucemia (mg/dl)	91,43 ± 16,69	94,05 ± 24,18	0,015**
CT (mg/dl)	203,64 ± 40,84	204,89 ± 40,59	0,555
c-LDL (mg/dl)	129,72 ± 34,97	130,43 ± 34,58	0,714
c-HDL (mg/dl)	65,07 ± 87,25	68,69 ± 111,96	0,487
TG (mg/dl)*	101,08 ± 58,24	104,4 ± 56,91	0,436
PAS (mmHg)	123,55 ± 19,48	124,29 ± 19,25	0,464
PAD (mmHg)	77,03 ± 10,85	77,74 ± 12,1	0,234

*P**: valor *P* (*T student*) en la comparación de las variables entre portadores del alelo *G* y homocigotos para *C* en el polimorfismo rs1982350. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de *TG*; *DE*: Desviación estándar; *IMC*: Índice de Masa Corporal; *PAS*: presión arterial sistólica; *PAD*: presión arterial diastólica; *CT*: colesterol total; *TG*: triglicéridos; *c-LDL*: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; *c-HDL*: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; *Pt*: puntos (grasa visceral). *: *p* valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad y sedentarismo. **: *p* valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, medicación y sedentarismo

Por último, se vio en los individuos *CC* que manifestaron tener una mala calidad del sueño nocturno, un mayor valor de glucemia basal respecto a los portadores del alelo *T*, pese a que los valores de *p* y de *p* de interacción no fueron estadísticamente significativos (*p* interacción: 0,869) (Figura 4.24).

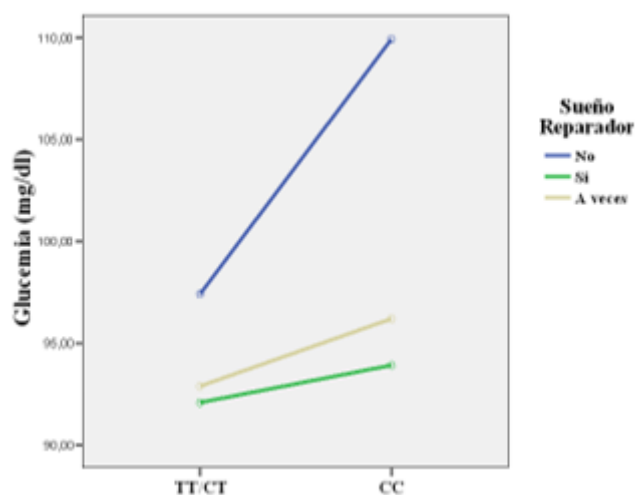


Figura 4.24 Media de concentración de glucosa en diferentes grados de calidad del sueño según el genotipo del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1. (P interac: 0,869).

4.2.4.3.3 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B y el sueño

Se estudiaron los hábitos del sueño con el polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B sin detectarse diferencias estadísticamente significativas en el patrón del sueño (Tabla 4.51). No se detectaron diferencias por sexo y ni según estado ponderal respecto al sueño.

Tabla 4.51 Diferencias en el hábito del sueño según el polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B

	CC (n=126)	CG (n=120)	GG (n=21)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Despertar laboral	7,09 ± 1,37	6,90 ± 1,40	7,18 ± 1,77	0,476
Despertar sábado	8,70 ± 1,79	8,63 ± 1,59	9,36 ± 0,90	0,171
Despertar domingo	9,02 ± 1,80	8,99 ± 1,61	9,76 ± 1,25	0,161
Horas de sueño	6,81 ± 0,95	6,84 ± 0,97	6,76 ± 0,92	0,945
Siesta diaria (%)	20,8	18,3	24,1	0,789

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs4580704 en los parámetros de interés. Siesta diaria (%): % de individuos que manifiestan realizar siesta diariamente.

Posteriormente, se estudió la posible relación entre el polimorfismo rs10830963 y la calidad del sueño, observando, pese a que no se llegó a la significación estadística ($p=0,174$), diferencias en la calidad del sueño nocturno entre los genotipos (Figura 4.25), en el que los homocigotos GG fueron los que menos manifestaron presentar un sueño reparador.

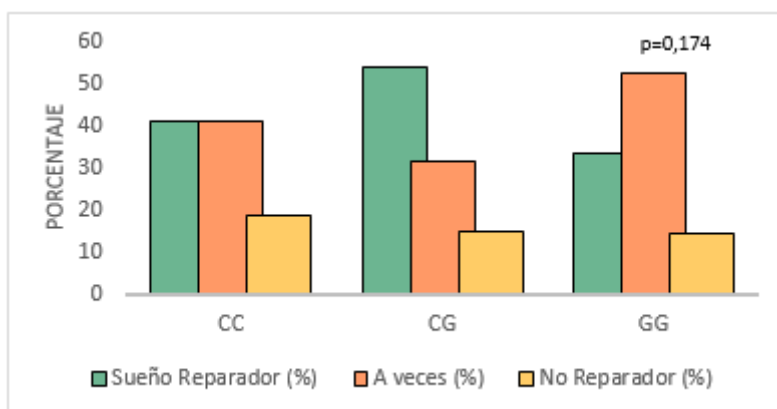


Figura 4.25 Diferencias en el porcentaje referido de calidad del sueño según los genotipos del polimorfismo rs10830963.

Al estudiar las diferencias según la presencia de obesidad, observamos diferencias estadísticamente significativas entre el polimorfismo estudiado y los no obesos, teniendo los homocigotos para el alelo mutado (G), al igual que en población general, una peor calidad del sueño (Tabla 4.52).

Tabla 4.52 Diferencias en la calidad del sueño en el polimorfismo rs10830963 según la obesidad.

	No obesos				Obesos			
	CC (%)	CG (%)	GG (%)	P*	CC (%)	CG (%)	GG (%)	P*
No reparador	16,1	13,2	18,2	0,049	24,3	17,8	10	0,788
A veces	41,4	22,4	45,5		40,5	46,7	60	
Sueño reparador	42,5	64,5	36,4		35,1	35,6	30	

*P**: valor *P* en la comparación de las variables estudiadas entre diferentes genotipos de un polimorfismo. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el rs10830963.

Por otra parte, se estudiaron las diferencias en el horario de las comidas durante la semana y se vieron diferencias estadísticamente significativas en el horario de cenar entre semana (CC:21,3±1,2 horas, CG: 21,5±0,6 horas, GG:

20,6±2,5 horas; p=0,006) y fin de semana (CC:21,4±1,9 horas, CG: 21,7±0,6 horas, GG: 20,8±2,5 horas; p=0,041), siendo más temprano las cenas en los portadores del alelo mutado.

Estas diferencias solo se detectaron al analizar por sexo, en hombres (datos no mostrados). Los fines de semana, en la población, se constató un ligero horario más

tardío en las cenas respecto al horario de ingesta durante la semana laboral. Así mismo, observamos diferencias en el tiempo de ingesta aproximado de las comidas principales, siendo mayor el tiempo empleado en comer en los homocigotos G respecto a los otros genotipos (CC:28,9±12,7 minutos, CG: 24,9±11,1 minutos, GG: 32,7±20,0 minutos; p=0,010). Sin embargo, estas diferencias solo alcanzaron la significación estadística en el grupo de mujeres (p=0,02, datos no mostrados).

4.2.4.3.3.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B y el consumo de alimentos

En relación con el consumo de alimentos, no se contemplaron relevantes las diferencias de consumo de alimentos vistas según el polimorfismo rs10830963.

Al analizar las diferencias en el consumo de kcal total, de macronutrientes y de adherencia a la DM no se observaron diferencias en el polimorfismo rs10830963 en el total de la población. No obstante, tras analizar en el polimorfismo de interés las diferencias de consumo de kcal totales según el IMC, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los individuos con normopeso según el genotipo al ajustar por edad y sexo (CC:2453,4±607,0, CG: 2597,2±597,6, GG: 2611,3±629,6 kcal/día; p=0,032).

Al mismo tiempo, al analizar más profundamente el cuestionario de ADM se observó una mayor puntuación en la pregunta del consumo de verduras en los participantes GG (CC:0,72±0,45, CG: 0,69±0,50, GG: 0,89±0,31 horas; p=0,020). Al segmentar por sexo, obtuvimos en hombres, una mayor puntuación en las preguntas 5 y 7 del cuestionario de ADM, que abordaban el consumo de carnes rojas (CC:0,73±0,44, CG: 0,76±0,43, GG: 0,47±0,51 puntos; p=0,056) y de refrescos (CC:0,79±0,41, CG: 0,64±0,48, GG: 0,41±0,50 puntos; p=0,056) por parte de los portadores del alelo salvaje, es decir, los portadores del alelo C tuvieron un menor consumo de refrescos y de carnes rojas respecto a los homocigotos GG.

4.2.4.3.3.2 Estudio de la asociación del polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B con parámetros de obesidad

En la tabla 4.53 se presentan las diferencias entre los genotipos del polimorfismo rs10830963 y parámetros de obesidad y enfermedades relacionadas, observándose mayores valores de TA diastólica y de glucemia en los sujetos homocigotos del alelo salvaje (GG).

Tabla 4.53 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial según los genotipos del polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B.

	CC (n=715)	CG (n=620)	GG (n=157)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	40,96 ± 14,4	42,14 ± 14,03	40,38 ± 14,15	0,220
Peso (kg)	74,18 ± 17,1	72,65 ± 16,29	74,73 ± 16,11	0,166
IMC (kg/m²)	26,34 ± 5,25	26,23 ± 5,18	26,62 ± 5,02	0,702
Cintura (cm)	88,61 ± 15,61	87,87 ± 15,38	90,51 ± 14,24	0,154
Masa grasa (%)	28,19 ± 10,3	28,51 ± 10,4	29,15 ± 9,88	0,552
Exceso grasa N1	28,1%	32,7%	29,3%	0,580
Exceso grasa N2	31,5%	28,9%	37,0%	
Grasa Visceral (pt)	7,16 ± 5,15	7,08 ± 5,18	7,37 ± 4,8	0,816
Glucemia (mg/dl)	90,94 ± 19,01	93,24 ± 19,77	94,26±12,72	0,032**
CT (mg/dl)	203,57 ± 41,11	204,05 ± 40,35	209,44 ± 38,8	0,252
c-LDL (mg/dl)	129,4 ± 34,77	129,72 ± 35,04	136,23±32,02	0,101
c-HDL (mg/dl)	66,86 ± 102,11	68,33 ± 107,39	58,6 ± 14,6	0,546
TG (mg/dl)*	101,81 ± 53,93	103,44 ± 63,86	108,75±57,12	0,666
PAS (mmHg)	123,76 ± 20,13	123,29 ± 18,97	126,6±16,32	0,153
PAD (mmHg)	77,24 ± 11,33	77,05 ± 11,79	79,65±10,09	0,032*

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs10830963 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad y sedentarismo. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad y sedentarismo

Al estudiar las diferencias entre los individuos con obesidad y no obesos, y entre los hombres y mujeres, detectamos que se mantenía la significación

estadística respecto al parámetro de la glucemia en no obesos (CC:88,7±15,7, CG: 91,3±19,0, GG: 92,4±12,7 mg/dl; p=0,018) y en los hombres (CC:92,3±18,8, CG: 97,5±26,6, GG: 95,3±10,4 mg/dl; p=0,022), pero al ajustar por variables confusoras (sexo, edad y sedentarismo, medicación y hábito tabáquico), obtuvimos una asociación estadísticamente significativas en el caso de las mujeres entre la glucemia y el polimorfismo de interés (p=0,042), así como el mantenimiento en de la significación estadística en los individuos no obesos y en hombres.

En el caso de la PAD, al ajustar por las variables de confusión, la significación estadística estuvo en límite de la significación estadística (p=0,055).

No hubo asociación entre el rs1982350 y el riesgo de hiperglucemia, en el análisis crudo ni tras ajustar por variables confusoras (edad, sexo, sedentarismo, medicación hipoglucemiante). Asimismo, no se detectó valores de riesgo de DMT2 significativos según la duración y calidad del sueño en los homocigotos GG. Sin embargo, al estudiar el riesgo de otros factores relacionados con la obesidad, observamos asociaciones entre el mencionado polimorfismo con la HTA e hipertrigliceridemia en sujetos no obesos, obteniendo menor riesgo en los homocigotos salvajes (CC) en ambos parámetros; HTA (OR= 0,64 IC95% (0,42-0,98) p=0,043), hipertrigliceridemia (OR= 0,58 IC95% (0,38-0,88) p=0,010). Además, se observó un riesgo similar de HTA en hombres (OR= 0,57 IC95% (0,36-0,90) p=0,016).

Al mismo tiempo, en el caso de los obesos, se obtuvo un menor riesgo en el perímetro de la cintura en los individuos homocigotos CC (OR= 0,37 IC95% (0,14-0,92) p=0,033).

4.2.4.4 Estudio genético de polimorfismos relacionados con la obesidad

En este apartado se exponen los resultados de polimorfismos asociados directamente con la obesidad a través de distintos mecanismos, en concreto son estudiados el polimorfismo rs9939609 del gen FTO (*Fat Mass And Obesity Associated*) y el polimorfismo rs17782313 del gen MC4R (*Melanocortin 4 Receptor*)

En la tabla 4.54 se presenta la distribución genotípica, distribución alélica y el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) en la población total y por sexo en los polimorfismos relacionados con la obesidad, los cuales se encuentran en equilibrio de HW.

Tabla 4.54 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes reguladores del ritmo circadiano en población general y por sexos.

Gen	SNP	Genotipo	Población total	Frecuencia alélica	HW	Hombre (%)	Mujer (%)	P*
			n=1672			n=639	n=990	
FTO	rs9939609	TT (%)	35,9	T=0,592	0,125	34,6	36,4	0,898
		TA (%)	46,4	A=0,408		47,3	45,9	
		AA (%)	17,5			18,0	17,6	
MC4R	rs17782313	CC (%)	4,7	C=0,214	0,513	4,7	4,8	0,996
		CT (%)	33,4	T=0,786		33,6	33,4	
		TT (%)	61,9			61,8	61,8	

P*: valor P (T student) en la comparación de las diferencias entre hombres y mujeres. HW: P valor del equilibrio de Hardy-Weinberg. SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

4.2.4.4.1 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con parámetros de obesidad

En la tabla 4.55 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y variables antropométricas, composición corporal, niveles plasmáticos de glucosa y lipídicos y TA respectivamente, sin que hubiera asociaciones estadísticamente significativas según genotipo. Sin embargo, tras ajustar por variables confusoras se detectó diferencias estadísticamente significativas en la glucosa ($p < 0,001$).

Al ajustar por variables de confusión se detectó que el IMC se encontraba en el límite de la significación estadística, con lo que se decidió segmentar por grupos de edad para analizar la influencia de la edad en esta variable. Tras ajustar por sexo, sedentarismo, actividad física y ADM se obtuvieron valores estadísticamente significativos en el grupo de edad de 18-35 años ($p = 0,011$) y de 36-59 años ($p = 0,045$), siendo mayor el IMC en los homocigotos AA. No se vieron diferencias en los grupos mayores de 60 años.

Tabla 4.55 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs9939609 del gen FTO.

	TT (n=584)	TA (n=747)	AA (n=287)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	P*
Edad (años)	42,18 ± 14,12	40,77 ± 14,07	40,41 ± 14,16	0,119
Peso (kg)	73,5 ± 17,96	73,71 ± 15,95	74,31 ± 16,94	0,799
IMC (kg/m²)	26,32 ± 5,38	26,26 ± 4,99	26,75 ± 5,71	0,388
Cintura (cm)	88,72 ± 16,39	88,31 ± 14,49	88,98 ± 15,39	0,791
Masa grasa (%)	28,63 ± 10,28	28,38 ± 10,16	28,51 ± 10,55	0,906
Exceso grasa N1	27,8%	30,4%	31,3%	0,946
Exceso grasa N2	32,7%	30,4%	33,3%	
Grasa Visceral (pt)	7,25 ± 5,34	6,98 ± 4,92	7,32 ± 5,3	0,514
Glucosa (mg/dl)	93,06 ± 23,46	92,06 ± 18,63	91,76 ± 16,01	0,572**
CT (mg/dl)	204,26±42,19	204,39 ± 39,25	204,65 ± 40,28	0,991
c-LDL (mg/dl)	129,92±35,69	130,84 ± 33,79	130,43 ± 35,12	0,906
c-HDL (mg/dl)	69,48 ± 118,1	64,09 ± 78,99	64,6 ± 80,57	0,569
TG (mg/dl)*	105,36±59,83	101,12 ± 56,24	103,64 ± 60,39	0,478
PAS (mmHg)	123,87±19,95	123,24 ± 18,7	124,75 ± 18,12	0,511
PAD (mmHg)	77,67 ± 11,87	77,28 ± 10,58	77,12 ± 12,03	0,751

*P**: valor *P* en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs9939609 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) **: *p* valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, ADM, obesidad y medicación.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el genotipo respecto a los parámetros anteriores, al analizar según el sexo, obesidad, presencia de diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia.

Por otro lado, se estudió el riesgo de obesidad asociado al polimorfismo seleccionado del gen de la FTO. Para ello, se agruparon los portadores del alelo T y se comparó frente a los homocigotos AA. Tras realizar los análisis, no se encontraron diferencias entre las frecuencias genotípicas en obesos y no obesos. Finalmente, no se observó ningún riesgo de obesidad y factores relacionados en el polimorfismo 9939609 al estudiar según el sexo, obesidad o calidad del sueño. Sin embargo, tras dividir a los participantes en sedentarios y no sedentarios, se detectó

un mayor riesgo de obesidad en los homocigotos salvajes AA sedentarios (Tabla 4.56). Con lo cual, los individuos no sedentarios presentaron el mismo riesgo de obesidad que los portadores del alelo mutado T.

Tabla 4.56 Análisis del riesgo de obesidad según el genotipo del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en sedentarios.

Genotipo	Obesid (%)	No Obes (%)	p ¹	OR (IC 95%) P ²		OR (IC 95%) P ³	
				AA vs TA+ TT		AA vs TA+ TT	
TT	21,3	78,7					
AT	29,2	70,8	0,116	1,51 (0,88-2,50)	0,135	3,05 (1,22-7,70)	0,017
AA	38,3	61,7					

P¹: p valor de comparación de frecuencias genotípicas entre obesos/no obesos obtenido mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. ²: estimaciones brutas mediante regresión logística simple; ³: estimaciones ajustadas por edad, sexo y ADM mediante regresión logística múltiple.

Además, se realizaron diferentes análisis de acuerdo a la bibliografía existente sobre el polimorfismo de interés. Se observó un menor riesgo de obesidad en los portadores del alelo T (TT/AT) cuando estos presentaban una alta adherencia a la DM (OR= 0,49 IC95% (0,25-0,92) p=0,027), incluso tras ajustar por variables confusoras (OR= 0,41 IC95% (0,21-0,81) p=0,01). Así como un mayor riesgo de obesidad por parte de los homocigotos del alelo minoritario AA cuando el consumo de AGS era más elevado ($\geq 29,5$ g AGS/día) (OR= 1,91 IC95% (1,07-3,4) p=0,029), y consecuentemente un mayor riesgo de los portadores AA cuando el consumo de AGM era bajo (OR= 1,6 IC95% (1,01-2,5) p=0,024). Estos valores mantenían la significación estadística tras ajustar por edad, sexo y actividad física.

Por otra parte, al analizar el consumo de café (0 cafés, 1-3 cafés, ≥ 4 cafés) y el IMC, no se observaron diferencias estadísticamente, sin embargo, cuando se ajustó por variables de confusión (edad, sexo y sedentarismo), se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de sujetos que no consumían café (p=0,043), siendo los portadores del alelo de riesgo los que mayor IMC presentaron (Figura 4.26), presentando una interacción en el límite de la significación estadística, P de interacción= 0,103.

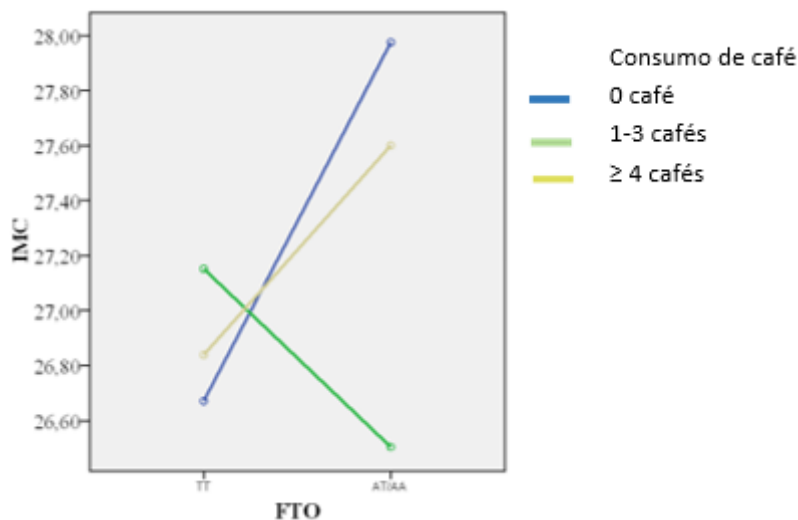


Figura 4.26 Diferencias de los valores de IMC del polimorfismo rs9939609 según el consumo de café.

4.2.4.4.1.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO y el consumo de alimentos

En primer lugar, se analizó la asociación entre el consumo de los grupos de alimentos y el polimorfismo del gen FTO, viéndose diferencias estadísticamente significativas en el consumo de carnes rojas, en el que fueron los AA los que tuvieron un consumo significativo más elevado respecto al resto (TT: $8,0 \pm 5,3$ v/c, AT: $8,2 \pm 5,6$ v/c y AA: $9,6 \pm 7,2$ v/c; $p=0,001$).

Respecto al consumo de los alimentos de forma individual, detectamos que los portadores homocigotos para el alelo AA fueron los que tuvieron un mayor consumo semanal de carnes, como cerdo ($p=0,004$), jamón york ($p=0,019$), jamón serrano ($p=0,039$), y otros dulces como natillas ($p=0,005$) o chocolate puro ($p=0,003$). También fueron los que tuvieron una mayor ingesta semanal de cacahuetes ($p=0,020$). Solamente encontramos una mayor ingesta de los individuos TT respecto al consumo semanal de judías blancas ($p=0,020$) (datos no mostrados), al comparar con los portadores del alelo salvaje.

En cuanto a la Dieta Mediterránea, no observamos ninguna diferencia respecto a la puntuación total, pero sí al desglosar el cuestionario de adherencia a la DM, en el que vimos una mayor puntuación por parte de los sujetos TT respecto al ítem 2 del consumo de aceite de oliva (TT: $0,84 \pm 0,37$ puntos, AT: $0,74 \pm 0,44$

puntos y AA: $0,76 \pm 0,43$ puntos; $p=0,031$), además de una mayor puntuación, o lo que es lo mismo, un menor consumo de repostería comercial semanal (ítem 11) (TT: $0,70 \pm 0,46$ puntos, AT: $0,54 \pm 0,50$ puntos y AA: $0,60 \pm 0,50$ puntos; $p=0,001$). Estas diferencias no se observaron en el grupo de las mujeres.

Por último, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo energético diario ni en la cantidad de macronutrientes. Tampoco al ajustar por variables de confusión.

4.2.4.4.2 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs17782313 del gen MC4R con parámetros de obesidad

Pese a que el polimorfismo rs17782313 del gen MC4R presenta una baja prevalencia del genotipo CC, se determinó realizar los análisis en tres grupos para comparar los efectos del homocigoto mutado frente a los otros dos genotipos. Los resultados de asociación con datos antropométricos, de composición corporal, niveles plasmáticos bioquímicos de interés y TA se muestran en la tabla 4.57.

Los resultados muestran que los individuos homocigotos del alelo mutado C presentaban mayor peso, IMC, porcentaje de masa grasa, exceso de grasa y grasa visceral que los heterocigotos CT y homocigotos salvajes TT. Estas diferencias se mantuvieron significativas incluso tras ajustar por variables confusoras, excepto en el caso del exceso de grasa ($p=0,305$).

Estas diferencias también fueron observadas en los hombres, sin embargo, en las mujeres solo se obtuvo diferencias estadísticamente significativas respecto al peso ($p=0,008$) y el IMC ($p=0,013$).

Tabla 4.57 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R.

	CC (n=69)	CT (n=468)	TT (n=875)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	43,21 ± 13,38	41,77 ± 14,26	41,14 ± 14,15	0,451
Peso (kg)	78,79 ± 21,63	75,1 ± 16,71	72,77 ± 16,7	0,003**
IMC (kg/m²)	28,47 ± 7,34	26,8 ± 5,23	26,07 ± 5,18	<0,001**
Cintura (cm)	92,49 ± 14,06	89,42 ± 14,89	88,03 ± 15,31	0,032**
Masa grasa (%)	30 ± 12,1	29,34 ± 10,05	28,05 ± 10,37	0,048**
Exceso grasa N1	36,8%	38,6%	27,3%	0,026 *
Exceso grasa N2	31,6%	30,7%	26,6%	
Grasa Visceral (pt)	8,65 ± 6,52	7,54 ± 5,19	6,98 ± 5,08	0,012**
Glucemia (mg/dl)	91,15 ± 17,83	93,24 ± 20,36	91,88 ± 18,21	0,405
CT (mg/dl)	205,27±44,13	205,83 ± 39,32	203,91 ± 41,35	0,707
c-LDL (mg/dl)	131,31±34,35	131,36 ± 34,5	130,44 ± 35,16	0,905
c-HDL (mg/dl)	59,60±14,69	60,94 ± 16,40	60,17 ± 15,82	0,637
TG (mg/dl)*	106,02±58,2	102,99 ± 58,28	103,46 ± 58,26	0,170
PAS (mmHg)	120,86±24,31	123,47 ± 18,23	123,74 ± 19,54	0,501
PAD (mmHg)	75,28 ± 16,52	77,31 ± 10,59	77,55 ± 11,38	0,291

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs17782313 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo y ADM. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo y ADM.

A continuación, se estudió la distribución de este polimorfismo entre obesos y no obesos, así como el riesgo de obesidad asociado al mismo (Tabla 4.58). La prevalencia de obesos fue siempre superior en los portadores del alelo C, observándose una tendencia a disminuir en los portadores del alelo T. Además, se detectó que los portadores del alelo C presentaban mayor riesgo de obesidad que los homocigotos TT (p=0,033). Tras ajustar por variables de confusión, esta asociación se quedó en el límite de la significación estadística (p=0,102).

Tabla 4.58 Análisis del riesgo de obesidad según el genotipo del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R.

Genotipo	Obeso (%)	No obeso (%)	P ¹	OR (IC 95%) P ²		OR (IC 95%) P ³	
				CC+CT vs TT		CC+CT vs TT	
CC	30,8	69,2					
CT	24,5	75,5	0,053	1,323 (1,02-1,71)	0,033	1,274 (0,95-1,70)	0,102
TT	20,4	79,6					

P¹: p valor de comparación de frecuencias genotípicas entre obesos/ no obesos obtenido mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio; DE referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. ²: estimaciones brutas mediante regresión logística simple; ³: estimaciones ajustadas por edad, sexo y sedentarismo mediante regresión logística múltiple.

4.2.4.4.2.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R y el consumo de alimentos

En primer lugar, respecto al consumo de alimentos semanal (veces/semana), se detectó un mayor consumo estadísticamente significativo de los sujetos homocigotos CC en el caso de la margarina (p=0,005), manteca (p=0,022), huevo frito (p=0,002) y tocino o bacón (p=0,018), así como un mayor consumo por parte de los homocigotos salvajes de frutas tipo plátanos (p=0,004).

Posteriormente, en el análisis del consumo semanal de alimentos proteicos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los homocigotos mutados C, que obtuvieron valores superiores de consumo semanal de carnes rojas (CC: 10,0±7,8 v/c, CT: 8,8±6,0 v/c, TT: 8,2±5,7 v/c; p=0,055, p tendencia: 0,037), huevos (CC: 3,4±3,1 v/c, CT: 2,3±2,2 v/c, TT: 2,5±2,8 v/c; p=0,019) y carnes blancas (CC: 3,7±2,7 v/c, CT: 3,2±3,2 v/c, TT: 2,9±2,5 v/c; p=0,037).

Posteriormente, al estudiar las asociaciones entre el consumo de macronutrientes y ADM, no se detectaron diferencias significativas con el polimorfismo rs17782313 en el gen MC4R en población general. Sin embargo, al analizar por sexos, se vio diferencias estadísticamente significativas en los hombres respecto al porcentaje de proteínas consumidas diariamente (CC:19,7±1,5 %, CT: 19,5±2,6 % y TT:19,0±1,7 %; p=0,030) y en el límite de la significación estadística en la ingesta de porcentaje de HC diario (CC:43,8±4,2 %, CT: 43,4±3,8 % y TT:44,4±4,01 %; p=0,051).

No se observaron diferencias en la ADM en hombres con relación a los tres genotipos, pero sí en el caso de las mujeres, en las que las portadoras de homocigosis del genotipo salvaje TT que fueron las que tuvieron una mayor ADM, con un 58,4% respecto a su genotipo, seguidas de las homocigotas mutadas CC, 55,6% y por último las mujeres heterocigotas CT, 43,7% ($p=0,045$).

Además, también detectamos diferencias al borde de la significación estadística al segmentar por obesos y no obesos, obteniendo en el caso de los obesos una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea por parte de los homocigotas CC (CC: $9,4\pm 2,5$, CT: $7,9\pm 2,2$ y TT: $8,6\pm 2,1$; $p=0,055$).

4.2.4.5 Estudio genético de polimorfismos relacionados con factores asociados a la obesidad

En este apartado se exponen los resultados de polimorfismos relacionados con la diabetes como el SLC30A8 (*Solute Carrier Family 30 Member 8*) y TCF7L2 (*Transcription Factor 7 Like 2*) y con el metabolismo lipídico, MLXIPL (*MLX Interacting Protein Like*) y ABCA1 (*ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1*).

A continuación, se presenta la distribución genotípica, distribución alélica y el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) en la población total y por sexo en los polimorfismos relacionados con la obesidad (Tabla 4.59). La distribución de los genotipos de los polimorfismos rs3802177, rs7903146, rs3812316 y rs2230806 se encuentran en equilibrio de HW.

Tabla 4.59 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes reguladores del ritmo circadiano en población general y por sexos.

Gen	SNP	Genotipo	Población total	Frecuencia alélica	HW	Hombre (%)	Mujer (%)	P*
			n=1343			n=500	n=806	
SLC30A8	rs3802177	TT (%)	7,7	T=0,259	0,074	9,6	6,5	0,115
		CT (%)	36,6	C=0,741		36,2	37,3	
		CC (%)	55,8			54,2	56,2	
			n=1633			n=623	n=966	
TCF7L2	rs7903146	CC (%)	42,4	C=0,655	0,457	42,7	42,2	0,546
		CT (%)	46,1	T=0,345		44,9	47,0	
		TT (%)	11,5			12,4	10,8	
			n=1415			n=531	n=830	
MLXIPL	rs3812316	CC (%)	82,4	C=0,907	0,399	80,0	83,5	0,109
		CG (%)	16,5	G=0,093		18,3	15,8	
		GG (%)	1,1			1,7	0,7	
			n=1624			n=614	n=949	
CETP	rs708272	TT (%)	15,4	T=0,383	0,216	16,3	15,4	0,862
		CT (%)	45,8	C=0,617		45,4	45,3	
		CC (%)	38,8			45,3	38,9	

P*: valor P (T student) en la comparación de las diferencias entre hombres y mujeres. HW: P valor del equilibrio de Hardy-Weinberg. SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

4.2.4.5.1 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 con parámetros de obesidad

Se detectó que los individuos homocigotos para el alelo mutado TT mostraron un mayor nivel de glucosa plasmática ($p=0,028$), permaneciendo significativo tras ajustar por variables de confusión. Además, éstos homocigotos TT, presentaron mayor peso y grasa visceral ($p=0,115$ y p tendencia lineal= 0,054, $p=0,150$ y p tendencia lineal=0,068) en comparación con los portadores del alelo C. En la tabla 4.60 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 y variables antropométricas, composición corporal, niveles plasmáticos de glucosa y lipídicos y TA.

Tabla 4.60 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8.

	TT (n=100)	CT (n=480)	CC (n=726)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	43,35 ± 15,29	41,89 ± 14,75	42,28 ± 14,24	0,646
Peso (kg)	77,36 ± 18,43	73,52 ± 17,04	73,87 ± 16,62	0,115**
IMC (kg/m²)	26,89 ± 4,92	26,42 ± 5,39	26,62 ± 5,37	0,668
Cintura (cm)	91,38 ± 14,96	88,73 ± 15,31	89,15 ± 14,63	0,277
Masa grasa (%)	28,71 ± 9,86	28,69 ± 10,03	29,06 ± 10,71	0,821
Exceso grasa N1	33,3%	32,4%	27,20%	0,510
Exceso grasa N2	30,6%	26,9%	33,5%	
Grasa Visceral (pt)	8,3 ± 5,71	7,2 ± 5,23	7,28 ± 5,15	0,150**
Glucemia (mg/dl)	97,65 ± 36,04	92,13 ± 14,34	93,15 ± 17,64	0,028**
CT (mg/dl)	206,02±39,31	205,48 ± 38,52	207,64 ± 41	0,648
c-LDL (mg/dl)	131,5±32,27	130,03 ± 33,49	132,17±35,08	0,588
c-HDL (mg/dl)	60,4±14,81	61,01 ± 16,73	61,1±25,24	0,957
TG (mg/dl)*	109,07±69,27	100,45 ± 53,89	105,88±57,54	0,813
PAS (mmHg)	124,6±16,19	124,1 ± 19,41	124,28±17,5	0,965
PAD (mmHg)	78,83±10,09	77,85 ± 10,5	77,58±10,66	0,531

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs3802177 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación.

Al analizar los resultados por sexo, se observó una tendencia lineal sin llegar a la significación estadística en el caso del peso en los hombres (TT: 89,2±15,0 Kg, CT: 84,7±7,1 Kg y CC: 83,3±16,2 kg; p= 0,068 y p tendencia lineal= 0,022), y en el caso de la glucemia basal, en las mujeres (TT: 95,5±24,5 Kg, CT: 91,0±15,1 Kg y CC: 91,0±14,4 mg/dl Kg; p= 0,139 y p tendencia lineal= 0,068), mostrando un mayor valor de ambos parámetros en las portadoras en homocigosis del alelo T.

Encontramos heterogeneidad en el caso de los obesos, ya que solo observamos diferencias estadísticamente significativas en los individuos no obesos respecto al valor de la glucemia basal ($p=0,044$ y p tendencia lineal= 0,045), siguiendo la misma tendencia que en los resultados anteriores.

Del mismo modo, se observó en los participantes no fumadores diferencias estadísticamente significativas en la glucemia ($p=0,003$), en el que los TT fueron los que presentaron mayor nivel de glucosa plasmática. Por el contrario, en los fumadores, detectamos un mayor perímetro de la cintura en los sujetos TT ($p=0,015$), así como mayor c-LDL ($p=0,017$), peso ($p=0,004$) e IMC, estando al borde la significación estadística ($p=0,106$ y p tendencia lineal=0,035), además de un menor valor de c-HDL ($p=0,088$ y p tendencia lineal=0,052) (datos no mostrados).

Respecto al riesgo de variables asociadas con la obesidad, no se obtuvo una OR estadísticamente significativa respecto al riesgo de hiperglucemia, tampoco al analizar por sexos, sedentarismo o fumadores. Por el contrario, encontramos asociaciones estadísticamente significativas en el riesgo de obesidad para los hombres portadores del alelo T tras ajustar por edad, sedentarismo, tabaquismo y medicación (OR= 1,62 IC95% (1,013-2,59) $p=0,044$).

4.2.4.5.1.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 y el consumo de alimentos

En relación con el consumo de alimentos relevantes según el polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8, detectamos una mayor ingesta de alimentos categorizados como dulces en los individuos TT, siendo el caso de la bollería industrial, como por ejemplo el consumo de magdalenas ($p=0,038$), además de melocotón natural (0,022) o té con azúcar ($p=0,065$ y p tendencia lineal= 0,055).

Cabe destacar que los hombres TT tuvieron mayor consumo de diversos tipos de frutas como la pera ($p=0,091$ y p tendencia lineal=0,034), piña natural ($p=0,010$) y melocotón ($p=0,091$ y p tendencia lineal=0,034) con respecto a los portadores del alelo C. Por otra parte, encontramos interesante el mayor consumo en las mujeres homocigotas TT respecto a la ingesta semanal de pan integral ($p=0,006$) (datos no mostrados).

Por último, se estudiaron las diferencias entre el consumo energético total, macronutrientes y adherencia a la Dieta Mediterránea sin observarse diferencias en el total de la población respecto a los diferentes genotipos del rs3802177, exceptuando una tendencia de mayor consumo de los portadores del alelo mutado

T respecto al porcentaje de consumo proteico diario (TT: 19,6±2,9 %, CT: 19,2±1,9 % y CC: 19,2±1,8 %; p= 0,115 y p tendencia lineal=0,038). Esta tendencia alcanzó la significación estadística al analizar por sexo, solamente en el grupo de los hombres, siendo los hombres TT los que tuvieron un mayor consumo (p=0,044). En cambio, se detectó en las mujeres diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de grasas consumidas diariamente, siendo ligeramente mayor la ingesta en las portadoras del alelo salvaje C (TT: 33,5±3,9, CT: 34,8±3,7 y CC: 34,0±33,5 %; p= 0,027). Además, se vio que las mujeres heterocigotas fueron las que obtuvieron una mayor ADM (TT: 8,2±2,1, CT: 9,0±2,2 y CC: 8,3±2,3 puntos; p= 0,037).

4.2.4.5.2 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 con parámetros de obesidad

Al estudiar las diferencias entre los genotipos del polimorfismo rs7903146 localizado en el TCF7L2, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se observó una tendencia en el valor de la glucemia basal, siendo éste mayor a medida que aumenta el número de alelos T (p tendencia lineal=0,050), que tras ajustar por variables de confusión adquirió la significación estadística (p=0,005). Lo mismo ocurrió con los valores de peso corporal y TA diastólica tras ajustar por variables confusoras. Respecto al IMC se halló en el límite de la significación estadística (p=0,068), siendo menor en los homocigotos TT. Las variables de asociación entre el polimorfismo de interés y diferentes parámetros de riesgo cardiovascular se muestran en la tabla 4.61.

Tabla 4.61 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2.

	CC (n=668)	CT (n=734)	TT (n=180)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	41,37 ± 14,21	41,7 ± 14,51	41,09 ± 14,61	0,841
Peso (kg)	74,52 ± 16,8	72,97 ± 16,48	73,96 ± 17,96	0,222**
IMC (kg/m²)	26,53 ± 5,23	26,22 ± 5,19	26,34 ± 5,59	0,532
Cintura (cm)	89,04 ± 14,9	88,41 ± 14,67	89,03 ± 15,07	0,707
Masa grasa (%)	28,83 ± 10,37	28,37 ± 10,34	27,54 ± 9,73	0,307
Exceso grasa N1	31,1%	29,5%	26,5%	0,663
Exceso grasa N2	32,4%	31,9%	28,6%	
Grasa Visceral (pt)	7,19±5,13	7,07 ± 5,15	7,04 ± 5,09	0,886
Glucemia (mg/dl)	91,69±14,26	92,71 ± 21,68	94,97 ± 27,81	0,138**
CT (mg/dl)	204,98±40,42	203,66 ± 38,56	209,43 ± 39,88	0,216
c-LDL (mg/dl)	130,89±34,35	129,49 ± 33,95	134,14 ± 33,8	0,305
c-HDL (mg/dl)	60,86±16,28	61,58 ± 25,96	59,45 ± 16,34	0,471
TG (mg/dl)*	101,28±54,94	102,35 ± 56,7	116,07 ± 77,15	0,877
PAS (mmHg)	123,9±18,07	124,25 ± 17,25	123,45 ± 22,57	0,851
PAD (mmHg)	77,96 ± 10,34	77,44 ± 10,75	77,17 ± 10,42	0,542**

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs7903146 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, obesidad, hábito tabáquico y tratamiento farmacológico en el caso de TAD y glucosa.

Respecto a los resultados mostrados, no se observó heterogeneidad debido al sexo o entre diabéticos y no diabéticos, hipertensos y no hipertensos o hipercolesterolémicos y no hipercolesterolémicos. No obstante, tras ajustar por variables de confusión se observó una fuerte asociación entre el polimorfismo rs7903146 y el nivel de glucosa en individuos sin obesidad (p<0,001), siendo mayor esta concentración en los homocigotos del alelo menor T. Esta asociación

no se observó en obesos ($p=0,620$), pese a que se observó una mayor tendencia en los sujetos TT (datos no mostrados).

Por otra parte, se analizó el perfil lipídico según la edad y se observó solamente en los individuos con mayor edad una tendencia, pero sin llegar a la significación estadística en el CT total ($p=0,099$ y p de tendencia= $0,033$), c-LDL ($p=0,094$ y p de tendencia= $0,030$) y nivel de TG ($p=0,096$ y p de tendencia= $0,036$), presentando los homocigotos TT un mayor nivel en todos los parámetros.

A continuación, se estudió el riesgo de DMT2 asociado al genotipo en el polimorfismo rs7903146. Las frecuencias genotípicas de diabéticos y no diabéticos se muestran en la tabla 4.62. El homocigoto TT fue más prevalente en individuos diabéticos que en no diabéticos, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.62 Análisis del riesgo de DMT2 según el genotipo del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2.

Genotipo	DMT2 (%)	No DMTS (%)	P^1	OR (IC 95%) P^2 CC vs CT+TT	OR (IC 95%) P^3 CC vs CT+TT
CC	3,5	96,5			
CT	4,7	95,3	0,119	0,662 (0,38-1,15)	0,141 0,794 (0,28-2,23)
TT	7,4	92,6			

P^1 : p valor de comparación de frecuencias genotípicas entre diabéticos/ no diabéticos obtenido mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. 2 : estimaciones brutas mediante regresión logística simple; 3 : estimaciones ajustadas por edad, sexo, sedentarismo y medicamentos hipoglucemiantes mediante regresión logística múltiple.

Tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo, sedentarismo y medicamentos hipoglucemiantes), los portadores del alelo C mostraron menor riesgo de DMT2, pero sin alcanzar la significación estadística ($p>0,05$).

También se estudió el riesgo de HTA asociado a los portadores del alelo C con respecto a los homocigotos salvajes, observándose un menor riesgo de HTA en los portadores del alelo C (OR= 0,71 IC95% (0,51-0,99) $p=0,047$), tras ajustar por las variables de confusión. Resultados similares se observaron respecto al riesgo de hipertrigliceridemia, encontrándose este valor en el límite de la significación estadística (OR= 0,71 IC95% (0,51-1,01) $p=0,056$). No se obtuvo significación estadística al analizar el riesgo de obesidad y el polimorfismo rs7903146.

4.2.4.5.2.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y el consumo de alimentos

No se detectaron diferencias de consumo de grupos de alimentos, ingesta energética total, macronutrientes y ADM en la población general respecto a los genotipos del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2.

Paralelamente, se analizaron las diferencias en la ingesta de cada alimento para el polimorfismo estudiado, y se obtuvo un mayor consumo de tartas ($p=0,033$) y melocotón ($p=0,030$) por parte de los sujetos CC y un mayor consumo de pan blanco en los homocigotos salvajes TT ($p=0,028$).

4.2.4.5.3 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL con parámetros de obesidad

El polimorfismo rs3812316 presenta muy baja prevalencia en la población, por ello se agrupó a los homocigotos mutados GG con los heterocigotos para llevar a cabo los análisis de asociación mediante un modelo dominante y así obtener mayor rigor estadístico. Los resultados del análisis del polimorfismo de interés del gen MLXIPL se muestran en la tabla 4.63.

Al analizar por sexos, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el nivel de triglicéridos plasmáticos en las mujeres, siendo mayor en los homocigotos salvajes CC (CC: $95,9\pm 48,0$ mg/dl y CG/GG: $86,2\pm 42,4$ mg/dl; $p=0,009$). En el caso de los hombres, se detectaron diferencias al borde de la significación estadística en la glucemia basal (CC: $96,5\pm 28,8$ mg/dl y CG/GG: $93,0\pm 11,8$ mg/dl; $p=0,051$).

Además, al ajustar por variables confusoras (sexo, edad, sedentarismo y hábito tabáquico) y analizar las diferencias en el polimorfismo de interés según el sexo, observamos diferencias estadísticamente significativas solamente en hombres en el peso e IMC ($p=0,014$ y $p=0,029$, respectivamente) y en el nivel de triglicéridos ($p=0,024$).

Por otra parte, se detectaron en los sujetos obesos, diferencias estadísticamente significativas en el nivel de glucosa basal (CC: $103,4\pm 24,5$ y CG/GG: $91,6\pm 12,6$ mg/dl; $p<0,001$) y de TG (CC: $139,6\pm 68,0$ mg/dl y CG/GG: $115,4\pm 55,4$ mg/dl; $p=0,002$). Entre los participantes diabéticos con la presencia de los dos alelos salvajes CC, la glucemia era notablemente mayor que en los

portadores del alelo mutado G (CC: 163,9±60,6 mg/dl y CG/GG: 132,3±41,8 mg/dl; p=0,001).

Tabla 4.63 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL.

	CC (n=1111)	Portador G (n=240)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	42,01 ± 14,55	40,6 ± 13,6	0,169
Peso (kg)	73,32 ± 16,7	75,28 ± 17,34	0,101**
IMC (kg/m²)	26,29 ± 5,24	26,42 ± 5,28	0,739
Cintura (cm)	88,66 ± 14,72	88,62 ± 15,15	0,971
Masa grasa (%)	28,54 ± 10,22	28,21 ± 10,56	0,653
Exceso grasa N1	30,6%	28,5%	0,773
Exceso grasa N2	30,4%	33,3%	
Grasa Visceral (pt)	7,1 ± 5,06	7,29 ± 5,25	0,607
Glucosa (mg/dl)	93,22 ± 22,09	90,59 ± 12,28	0,012**
CT (mg/dl)	205,15 ± 39,17	204,8 ± 38,3	0,899
c-LDL (mg/dl)	130,86 ± 33,82	131,6 ± 32,65	0,774
c-HDL (mg/dl)	60,45 ± 15,94	63,55 ± 38,82	0,047*
TG (mg/dl)*	105,81 ± 60,29	95,35 ± 48,39	0,900**
PAS (mmHg)	123,75 ± 17,83	125,34 ± 18,84	0,214
PAD (mmHg)	77,38 ± 10,52	78,35 ± 11,1	0,201

P*: valor P (T student) en la comparación de las variables entre portadores del alelo G y homocigotos para C en el polimorfismo rs3812316 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación.

En relación a la adherencia a la Dieta Mediterránea solamente se observó un efecto protector del alelo minoritario en los que presentaban una alta ADM. En este grupo se vio en los portadores del alelo G una menor concentración de TG (CC: 111,7±52,0 y CG/GG: 94,8±44,3; p=0,013) y mayor concentración de c-HDL

(CC: 59,3±14,0 y CG/GG: 63,8±16,8; p=0,046). No se observaron diferencias en las concentraciones lipídicas según los genotipos del rs3812316 en los sujetos con baja ADM.

Paralelamente, se estudió el riesgo de obesidad y otros parámetros relacionados según el genotipo del polimorfismo rs3812316. No se observaron diferencias significativas según el genotipo en la población total, pese a que existía una tendencia por parte de los homocigotos CC de mayor riesgo en todas las variables estudiadas (DMT2, HTA, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia).

Sin embargo, al analizar por sexo, se vio una mayor prevalencia de hipercolesterolemia en participantes mujeres portadoras del alelo C (p=0,025), así como un mayor riesgo de presentar este fenotipo intermedio en mujeres, quedándose próximo a la significación estadística tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, tabaquismo y medicación hipolipemiente (Tabla 4.64).

Tabla 4.64 Análisis del riesgo de hipercolesterolemia según el genotipo del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL en mujeres.

Genotipo	H _{CT} (%)	No H _{CT} (%)	P ¹	OR (IC 95%) P ² CC vs CT+TT	OR (IC 95%) P ³ CC vs CT+TT
CC	65,6	34,4			
CG	60,0	40,0	0,025	1,383 (0,94-2,04) 0,103	1,555 (0,99-2,45) 0,057
GG	16,7	83,3			

PI: p valor de comparación de frecuencias genotípicas entre hiperlipidemia/no hiperlipidemia obtenido en mujeres mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. 2: estimaciones brutas mediante regresión logística simple; 3: estimaciones ajustadas por edad, sexo, sedentarismo, tabaquismo y medicamentos hipolipidémicos mediante regresión logística múltiple. H_{CT}: hipercolesterolemia.

4.2.4.5.3.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL y el consumo de alimentos

Las diferencias de consumo más relevantes según el polimorfismo rs3812316 se hallaron respecto al consumo de frutos secos (p=0,027) y de pan integral (p=0,023), en el que en ambos casos fue más consumido por los portadores del alelo mutado G.

En relación con el consumo de calorías diarias no se observaron diferencias entre los genotipos del polimorfismo de interés. No obstante, sí las hubo en la ingesta de macronutrientes, más concretamente en el porcentaje de grasa (CC: $34,5 \pm 3,8$ y CG/GG: $35,2 \pm 3,7$ %; $p=0,020$), así como en el consumo de AGM, AGP y AGS, siendo más consumidos por los portadores del alelo G ($p=0,049$, $p=0,040$ y $p=0,051$, respectivamente).

Al mismo tiempo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los obesos, pero sí en el grupo de individuos con un $IMC < 30,0$ kg/m^2 . Los sujetos portadores del alelo G tuvieron una mayor ingesta energética diaria (CC: $2484,2 \pm 611,1$ y CG/GG: $2581,2 \pm 535,9$ kcal/día; $p=0,065$), encontrándose al límite de la significación estadística, así como un mayor consumo de % grasas ($p=0,008$). Los participantes homocigotos CC fueron los que tuvieron un mayor consumo de HC ($p=0,006$) (datos no mostrados).

Por último, se estudió la asociación entre el polimorfismo de interés y la ADM, detectando diferencias en la prevalencia de individuos con alta y baja adherencia a la DM respecto a los genotipos estudiados. Se observó un mayor porcentaje de individuos con alta ADM en los genotipos CG/GG, tanto en población total como en mujeres (Tabla 4.65) y en los participantes no obesos ($p=0,055$). La media de puntuación respecto al cuestionario de 14 puntos de ADM en mujeres fue de $9,1 \pm 2,0$ puntos en las participantes CG/GG y de $8,3 \pm 2,2$ en homocigotos del alelo salvaje CC.

Tabla 4.65 Prevalencia de individuos con alta adherencia a la Dieta Mediterránea según el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL en población total y por sexo.

	Total		P*	Hombres		P*	Mujeres		P*
	Alta A	Baja A		Alta A	Baja A		Alta A	Baja A	
CC (%)	52,3	47,7	0,045	60,3	39,7	0,459	48,2	51,8	0,003
CG/GG (%)	64	36		53,1	46,9		70,2	29,8	

Alta A: Alta Adherencia a la DM. Baja A: Baja Adherencia a la DM. *: p valor obtenido mediante un test de Chi- Cuadrado para comparar porcentajes entre dos genotipos.

4.2.4.5.4 Estudio de asociación genética entre el polimorfismo rs708272 del gen CETP con parámetros de obesidad

En la tabla 4.66 se muestran los resultados del análisis de asociación entre el polimorfismo de interés del gen CETP y diferentes fenotipos intermedios de la obesidad y factores relacionados. Se observa un mayor nivel de CT total y c-HDL

en los homocigotos mutados TT o B2B2, que tras ajustar por variables de confusión mantiene en el caso del CT total, la significación estadística y se encuentra al límite de la significación estadística en el caso del c-HDL ($p=0,057$).

Tabla 4.66 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs708272 del gen CETP.

	B2B2 (n=247)	B1B2 (n=704)	B1B1 (n=605)	P*
	Media \pm DE	Media \pm DE	Media \pm DE	
Edad (años)	42,45 \pm 14,11	41,71 \pm 14,62	41,08 \pm 14,36	0,429
Peso (kg)	72,81 \pm 15,95	74,56 \pm 17,27	73,37 \pm 16,69	0,262**
IMC (kg/m2)	26,24 \pm 5,18	26,55 \pm 5,36	26,26 \pm 5,18	0,530**
Cintura (cm)	88,97 \pm 13,75	89,04 \pm 15,25	88,62 \pm 14,94	0,874
Masa grasa (%)	28,53 \pm 10,1	28,59 \pm 10,29	28,47 \pm 10,36	0,980
Exceso grasa N1	31,7%	31%	28,1%	0,681
Exceso grasa N2	29,8%	32,5%	30,2%	
Grasa Visceral (pt)	7,2 \pm 4,73	7,23 \pm 5,25	7,07 \pm 5,22	0,841
Glucemia (mg/dl)	91,98 \pm 14,76	93,08 \pm 20,3	92,04 \pm 20,69	0,577
CT (mg/dl)	209,82 \pm 37,65	205,85 \pm 39,71	201,96 \pm 39,77	0,023**
c-LDL (mg/dl)	131,55 \pm 33,67	130,22 \pm 34,53	131,16 \pm 33,59	0,844
c-HDL (mg/dl)	64,31 \pm 17,3	62,35 \pm 26,67	58,02 \pm 14,42	<0,001**
TG (mg/dl)*	101,64 \pm 58,16	104,56 \pm 57,98	102,79 \pm 59,39	0,984
PAS (mmHg)	123,52 \pm 15,32	124,92 \pm 18,73	123,61 \pm 18,83	0,358
PAD (mmHg)	77,94 \pm 10,57	77,6 \pm 11,13	77,73 \pm 9,99	0,911

*P**: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs708272 en los parámetros de interés. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral) *: p valor > 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y medicación. **: p valor < 0,05 de comparación de medias tras ajustar por sexo, edad, sedentarismo y hábito tabáquico, más medicación en el caso del colesterol.

Respecto a las diferencias entre las variables lipídicas en hombres y en el de mujeres, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el CT total y c- HDL en hombres, presentando mayor nivel en los homocigotos TT (CT total: (B2B2: 209,6 \pm 39,8 mg/dl, B1B2: 200,9 \pm 40,2 mg/dl y B1B1: 196,8 \pm 38,2 mg/dl; p=

0,026 y c-HDL; B2B2: 56,7±16,7 mg/dl, B1B2: 55,9±36,7 mg/dl y B1B1: 50,9±14,0 mg/dl; p= 0,072).

En cuanto a las mujeres se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el c-HDL (B2B2: 68,8±14,7 mg/dl, B1B2: 66,3±16,3 mg/dl y B1B1: 62,3±12,5 mg/dl; p<0,001), observándose la misma tendencia que en los hombres. Tras ajustar por variables confusoras (sexo, edad, sedentarismo, hábito tabáquico y tratamiento dislipemia) solo se mantuvo la significación estadística en la variable c-HDL del sexo masculino. Además, en éstos, los datos muestran diferencias estadísticamente significativas en la TA sistólica pero no se observa una tendencia marcada por el genotipo (p=0,046 y p tendencia lineal=0,586).

Por último, se estudió el riesgo de hipercolesterolemia asociado al polimorfismo rs708272 del gen de la CETP en la población de estudio, detectando un mayor riesgo para los portadores del alelo mutado B2 (Tabla 4.67). Estos resultados fueron replicados en el caso de las mujeres al analizar por sexo (OR= 2,08 IC95% (1,22-3,55) p=0,007), pero no en hombres. Además, se observó un menor riesgo de alteración en los niveles de c-HDL en los individuos portadores del alelo B2 (OR= 0,67 IC95% (0,51-0,99) p=0,014) que tras ajustar por variables confusoras (edad, sexo, sedentarismo, tabaco y obesidad) se quedó en el límite de la significación estadística (OR= 0,74 IC95% (0,52-1,04) p=0,084). No se observaron diferencias en el riesgo de hipertrigliceridemia según el genotipo.

Tabla 4.67 Análisis del riesgo de hipercolesterolemia según el genotipo del polimorfismo rs708272 del gen CETP.

Genotipo	H _{CT} (%)	No H _{CT} (%)	P ¹	OR (IC 95%) P ²		OR (IC 95%) P ³
				B2B2 + B1B2 vs B1B1		B2B2 + B1B2 vs B1B1
TT	66,5	33,5				
CT	62,8	37,2	0,309	1,139 (0,92-1,42)	0,244	1,578 (1,04-2,41) 0,034
CC	60,7	39,3				

P¹: p valor de comparación de frecuencias genotípicas entre hiperlipidemia/no hiperlipidemia obtenido mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. ²: estimaciones brutas mediante regresión logística simple; ³: estimaciones ajustadas por edad, sexo, sedentarismo, tabaquismo y medicamentos hipolipidemicos mediante regresión logística múltiple. H_{CT}: hipercolesterolemia.

4.2.4.5.4.1 Estudio de la asociación del polimorfismo rs708272 del gen CETP y el consumo de alimentos

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo semanal de alimentos proteicos en el polimorfismo rs708272, sin observarse una tendencia entre los genotipos (datos no mostrados). Simplemente enfatizar, un mayor consumo por los varones homocigotos salvajes B1B1 respecto a bollería industrial como son las ensaimadas y croissants ($p=0,015$) y magdalenas ($p=0,065$ y p tendencia lineal= $0,030$).

Posteriormente, se analizó la ingesta calórica y de macronutrientes diarios sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la población general y al analizar por sexo. Por el contrario, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta calórica diaria ($p=0,034$) y consecuentemente en el consumo de gramos de proteínas ($p=0,046$), grasas ($p=0,023$), AGM ($p=0,035$), AGP ($p=0,007$) y AGS ($p=0,055$) en los participantes obesos, siendo más consumidos por los heterocigotos, seguidos por los homocigotos salvajes CC.

Por último, se analizó la ADM en los diferentes genotipos del polimorfismo de interés del gen CETP sin detectarse diferencias estadísticamente significativas en la población total, ni tampoco al analizar por sexo y obesidad.

4.2.5 Estudio de posibles interacciones gen*ambiente sobre la obesidad y parámetros relacionados

4.2.5.1 Estudio de interacciones gen*tabaco

En este apartado se examinarán las interacciones gen*tabaco que presenta el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK respecto a parámetros relacionados con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en la población del estudio, observándose una modulación por la presencia de hábito tabáquico en fenotipos intermedios.

4.2.5.1.1 Interacción entre el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK con el consumo de tabaco sobre el peso e IMC

No se ha observado en esta población que el consumo de tabaco se asocie con menor peso o IMC respecto a los no fumadores (apartado 4.2.3.2.2). Por otro lado, los portadores del alelo C del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK

mostraron mayor riesgo de obesidad (apartado 4.2.4.3.1.2). Por ello, se analizó la posible interacción entre esta variante genética y el consumo de tabaco sobre el peso e IMC.

Se observó solamente en el caso de los hombres, que los no fumadores portadores del alelo C presentaron mayor peso e IMC que los portadores del alelo G (Peso: CC: $88,2 \pm 18,8$, kg CG/GG: $82,8 \pm 14,5$ kg, $p=0,003$; IMC: CC: $28,7 \pm 5,8$ kg/m², CG/GG: $27,0 \pm 4,5$ kg/m², $p=0,002$) (Figura 4.27).

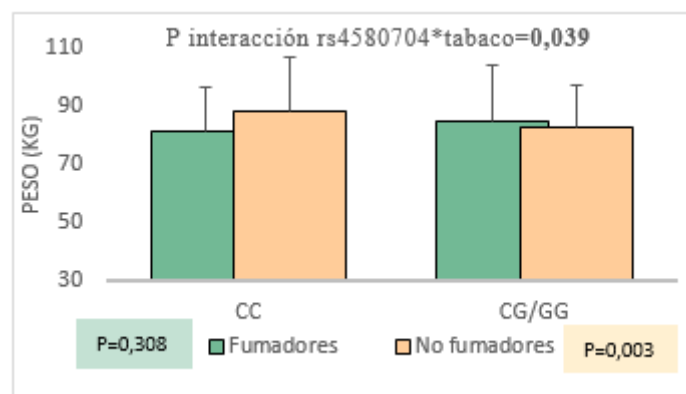


Figura 4.27 Media de peso entre individuos fumadores y no fumadores según el genotipo del polimorfismo rs4580704 en la población estudiada. P: p-valor de comparación de medias mediante una prueba T Student.

Sin embargo, en fumadores no se encontraron dichas asociaciones. El efecto protector del alelo mutado G se invierte en fumadores (Peso: CC: $81,5 \pm 14,8$ kg, CG/GG: $84,9 \pm 18,9$ kg, $p=0,308$; IMC: CC: $26,7 \pm 4,2$ kg/m², CG/GG: $27,7 \pm 5,5$ kg/m², $p=0,290$) (Figura 4.28).

La interacción entre el rs4580704 y el consumo de tabaco para la determinación del IMC mostró una interacción significativa en el sexo masculino (P interacción rs4580704*tabaco=0,039). Estas diferencias no se observaron en mujeres.

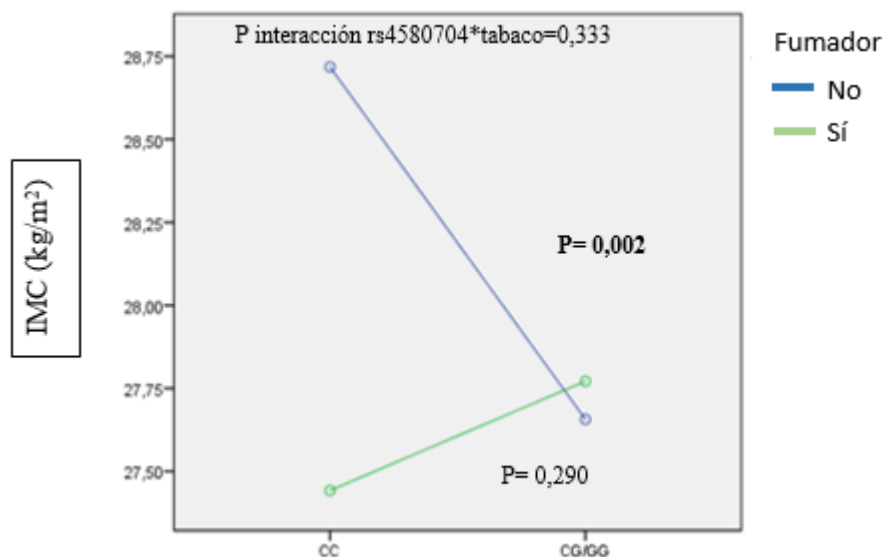


Figura 4.28 Valores de las medias de IMC para el modelo de interacción del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK y el hábito tabáquico. Valores de P estimado para la variable IMC, ajustado por sexo, edad y sedentarismo en la comparación de los genotipos.

Además, entre los no fumadores los portadores del alelo C mostraron mayor riesgo de obesidad, incluso tras ajustar por sexo y edad, sin detectarse diferencias en el riesgo de obesidad entre los fumadores, ni tras ajustar por sexo y edad (Tabla 4.68). La interacción para la determinación de la obesidad se quedó en el límite de la significación (p interacción rs4684677*tabaco=0,062).

Tabla 4.68 Riesgo de obesidad asociado al polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK en hombres fumadores y no fumadores en la población estudiada.

	OR ¹	OR ²
Fumador	0,50 (0,20-1,272) 0,146	0,46 (0,78-1,22) 0,12
No fumador	1,92 (1,22-3,04) 0,005	1,88 (1,11-2,88) 0,017
P interacción rs4580704*tabaco=0,039		

OR: valor de odds ratio referido a los homocigotos CC frente a los portadores del alelo minoritario G, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p-valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. 1: estimaciones brutas mediante regresión logístico simple; 2: estimaciones ajustadas por edad, sexo y sedentarismo mediante regresión logística múltiple.

4.2.5.2 Estudio de interacciones gen*sedentarismo

En este apartado se presentarán las interacciones gen*actividad física encontradas en la población de estudio que presentan el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL con la realización de actividad física sobre parámetros relacionados con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular.

4.2.5.2.1 Interacción entre el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL con la actividad física sobre el peso, c-HDL y TG

El análisis realizado sobre la población estudiada en este trabajo de investigación, muestra que el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL se asocia con parámetros antropométricos y concentraciones lipídicas relacionados con la obesidad (apartado 4.2.4.5.3).

En cambio, se ha detectado una interacción entre este polimorfismo y la actividad física en la modulación del peso (p interacción rs3812316*actividad física=0,025), el c-HDL (p interacción rs3812316*actividad física=0,026) y triglicéridos (p interacción rs3812316*actividad física=0,052). Se observó, que los participantes homocigotos CC mostraban mayor peso que los portadores del alelo G únicamente en individuos con un estilo de vida sedentario. Por el contrario, en individuos que realizaban actividad física el efecto de los homocigotos CC sobre el peso desapareció, siendo éste, además, menor que en los portadores del alelo G ($p=0,012$) (Figura 4.29).

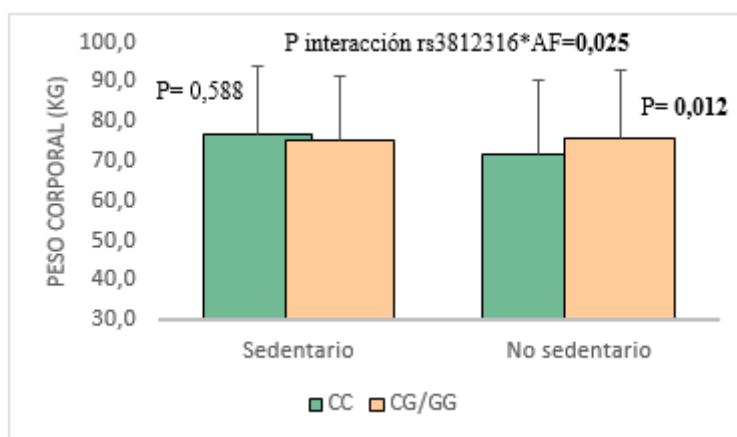


Figura 4.29 Diferencias de medias del peso entre individuos sedentarios y no sedentarios según el genotipo del polimorfismo rs3812316 en la población estudiada. P: p-valor de comparación de medias mediante una prueba T Student.

Además, se observó que el efecto producido por la interacción del polimorfismo y la actividad física también influyó en las concentraciones de c-HDL y de TG, mostrando los homocigotos salvajes CC menor nivel de c-HDL y mayor concentración de TG cuando éstos eran sedentarios, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,025$ y $p=0,005$, respectivamente). En individuos que realizaban actividad física, el efecto sobre el alelo de riesgo CC se invirtió, detectando valores similares a los portadores del alelo G (Figura 4.30), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas por genotipo.

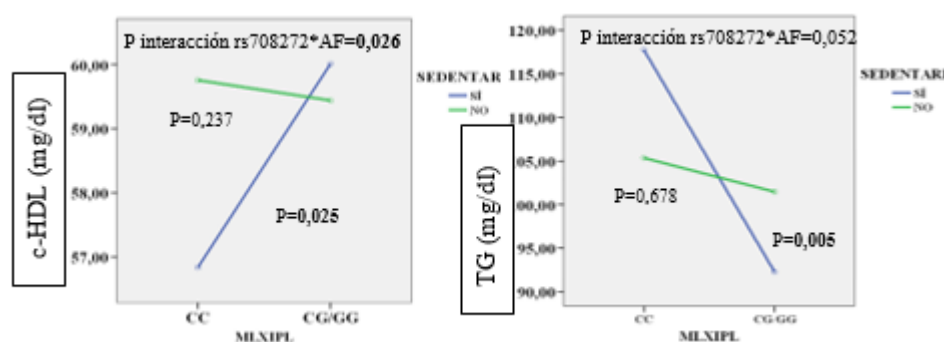


Figura 4.30 Valor de las medias de la concentración de c-HDL (izquierda) y c-LDL (derecha) para el modelo de interacción del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de colesterol HDL y TG en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.

4.2.5.3 Estudio de interacciones gen*sueño

En este apartado se examinarán la modulación de la calidad del sueño en fenotipos intermedios de obesidad y ECV mediante el estudio de las interacciones gen*sueño que presentan los polimorfismos rs35874116 del gen TAS1R2, el rs3812316 del gen MLXIPL y rs7903146 del gen TCF7L2.

4.2.5.3.1 Interacción entre el polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 con la calidad del sueño sobre el perímetro de la cintura

La calidad del sueño se asoció con el perímetro de la cintura, siendo los individuos que manifestaron tener una buena calidad del sueño los que presentaron menor perímetro. Además, se detectó una interacción en el límite de la

significación estadística entre el polimorfismo rs35874116 y la calidad del sueño sobre el perímetro de la cintura (p interacción rs35874116*sueño=0,060).

De este modo, se observó que los homocigotos GG presentaron mayor perímetro de la cintura respecto al alelo A en individuos en los que manifestaron tener un sueño no reparador o a veces reparador (no reparador: GG: 110,5±5,4 cm; AG: 97,1±15,1 cm y AA: 94,3±17,7 cm; $p=0,184$ y p tendencia lineal: 0,068; a veces reparador: GG: 98,3±16,8 cm; AG: 94,5±16,1 cm y AA: 94,5±15,7 cm; $p=0,584$). Sin embargo, cuando los participantes manifestaron tener habitualmente una buena calidad del sueño, el efecto del polimorfismo sobre la circunferencia de la cintura se moduló, siendo los individuos portadores del alelo de riesgo GG, los que tuvieron un menor perímetro de la cintura (GG: 87,8±13,4; AG: 88,6±14,1 y AA: 94,8±11,8 cm; $p=0,032$) (Figura 4.31).

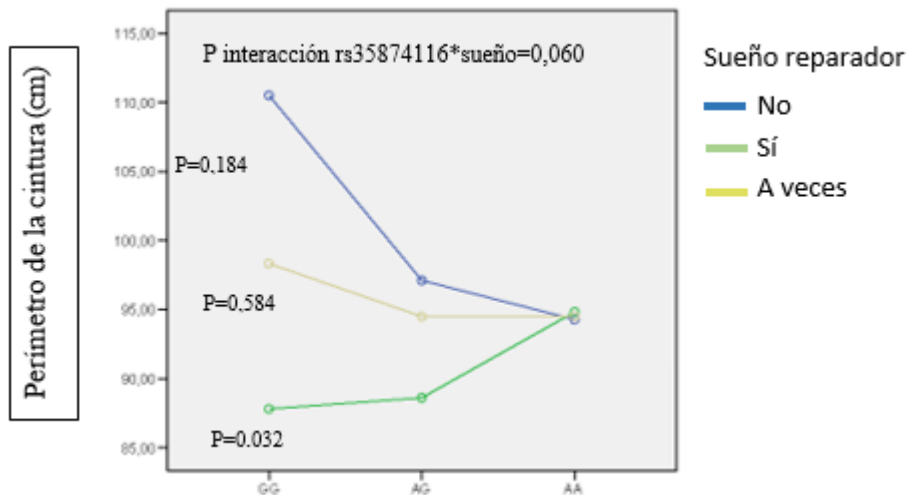


Figura 4.31 Valor de las medias del perímetro de la cintura para el modelo de interacción del polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 y la calidad del sueño. Valores de P estimado para la variable perímetro de la cintura en la comparación de los genotipos.

Además, al estudiar el riesgo de mayor perímetro de la cintura en el polimorfismo rs35874116 TAS1R2 según el grado de evaluación de la calidad del sueño, detectamos diferencias estadísticamente significativas en los que tenían un sueño reparador, mostrando los portadores del G un menor riesgo respecto a los homocigotos AA (OR= 0,46 IC95% (0,22-0,95) $p=0,036$). La significación estadística se perdió al ajustar por variables de confusión.

4.2.5.3.2 Interacción entre el polimorfismo el rs3812316 del gen MLXIPL con la calidad del sueño sobre la concentración de c-HDL

El polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL se asoció con la concentración de c-HDL, siendo los homocigotos CC los que presentaron menor concentración frente a los portadores del alelo G (apartado 4.2.4.5.3). Encontramos una interacción en el límite de la significación estadística entre el polimorfismo rs3812316 y la calidad del sueño (p interacción rs3812316*sueño=0,052), afectando ésta a los portadores del alelo G y sin observarse diferencias en los homocigotos salvajes CC (Figura 4.33).

De este modo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el c-HDL cuando los individuos tuvieron buena calidad de sueño nocturno, presentando los sujetos portadores del alelo mutado G mayor concentración de c-HDL (CC: $58,7 \pm 13,0$ mg/dl y CG/GG: $66,4 \pm 12,8$ mg/dl; $p=0,017$). Estas diferencias no se encontraron cuando el sueño era a veces reparador o no reparador (Figura 4.32).

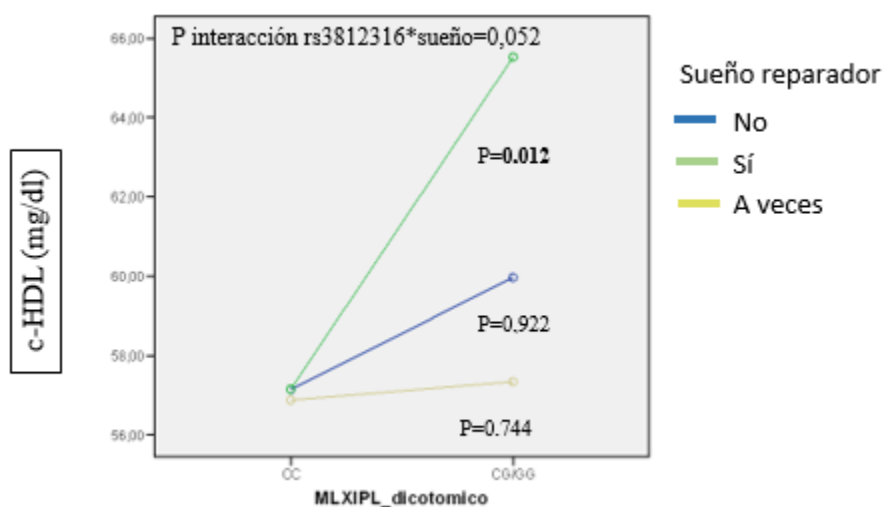


Figura 4.32 Valor de las medias de la concentración del c-HDL para el modelo de interacción del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL y la calidad del sueño. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de c-HDL en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.

4.2.5.3.3 Interacción entre el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y el rs35874116 del gen TAS1R2 con la calidad del sueño sobre la concentración de glucosa

Se observó en la población estudiada que los participantes homocigotos TT del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y los homocigotos GG del rs35874116 del gen TAS1R2 mostraron mayor concentración de glucosa respecto a los otros genotipos (apartado 4.2.4.5.2 y 4.2.4.1.2.2, respectivamente). Además, la calidad del sueño también ha mostrado relación con la concentración de glucosa (apartado 4.2.3.2.6). Por ello, se estudió el efecto de la calidad del sueño sobre la asociación entre el rs7903146 y rs35874116, y la concentración de glucosa.

Los resultados mostraron que los individuos TT con un sueño a veces reparador y no reparador tuvieron niveles basales de glucosa más elevados, sin alcanzar la significación estadística (No reparador; CC: $100,4 \pm 27,5$, CT: $99,3 \pm 17,3$ y TT: $126,9 \pm 69,9$ mg/dl; $p=0,129$ y p tendencia lineal: $0,089$. Sueño a veces reparador; CC: $94,0 \pm 13,0$, CT: $93,0 \pm 12,0$ y TT: $99,8 \pm 19,6$ mg/dl; $p=0,283$). Sin embargo, cuando los sujetos manifestaron tener un sueño reparador, los individuos TT presentaron una menor concentración de glucosa (CC: $94,6 \pm 17,4$, CT: $92,4 \pm 11,3$ y TT: $89,3 \pm 11,9$ mg/dl; $p=0,404$) (Figura 4.33). La interacción entre el rs7903146 y la calidad del sueño para la determinación de la concentración de glucosa fue estadísticamente significativa (p interacción rs7903146*sueño= $0,015$).

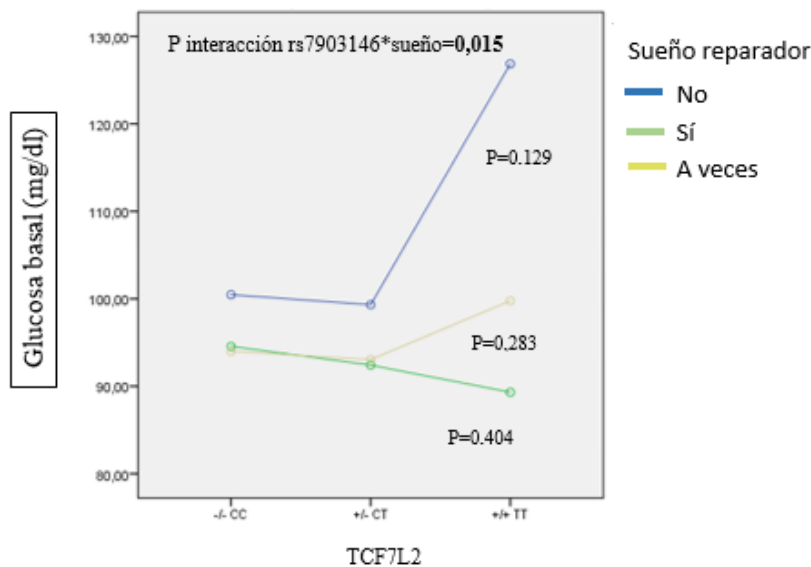


Figura 4.33 Valor de las medias de la concentración de glucosa para el modelo de interacción del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y la calidad del sueño. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de glucosa en la comparación de los genotipos.

Similares efectos fueron vistos en el polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 en la variable de riesgo GG respecto a la glucosa. Cuando el sueño era no reparador, los individuos homocigotos para GG tuvieron mayor nivel de glucosa basal que los portadores del alelo A, mostrando diferencias estadísticamente significativas. Estas diferencias no se detectaron cuando el sueño era a veces o sí reparador (Figura 4.34). La interacción entre rs35874116 del gen TAS1R2 y la calidad del sueño para la determinación de la concentración de glucosa fue estadísticamente significativa (p interacción rs35874116*sueño<0,001).

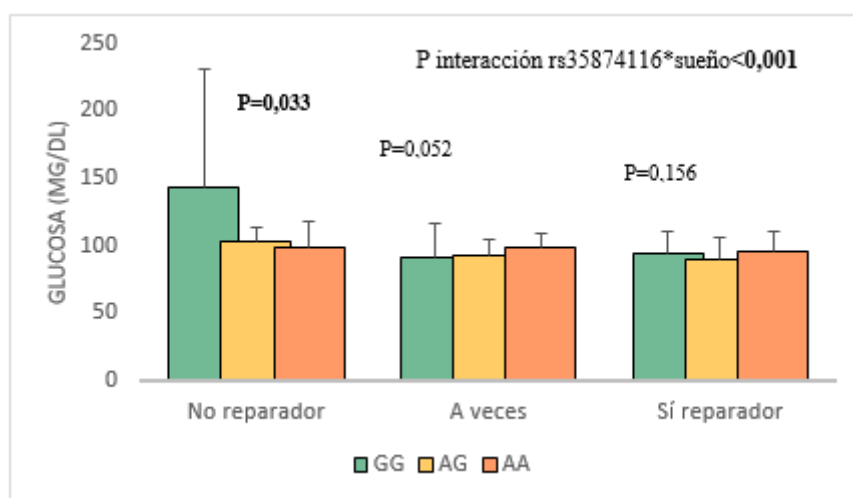


Figura 4.34 Diferencias de medias del peso entre individuos sedentarios y no sedentarios según el genotipo del polimorfismo rs35874116 en la población estudiada. P: p-valor de comparación de medias mediante una prueba ANOVA.

4.2.5.4 Estudio de interacciones gen*dieta

En este apartado se muestran las interacciones gen*dieta detectadas con el polimorfismo rs708272 del gen CETP y el rs3802177 del gen SLC30A8 con el grado de adherencia al patrón dietético de la DM en su conjunto, con parámetros relacionados con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en población general.

4.2.5.4.1 Interacción entre el polimorfismo rs708272 del gen CETP con adherencia a la Dieta Mediterránea y los niveles lipídicos

En la muestra estudiada los portadores del alelo T del polimorfismo rs708272 del gen CETP muestran mayor concentración de colesterol total y c-HDL

(apartado 4.2.4.5.4.). Sin embargo, se ha encontrado que la adherencia a la DM puede modular los efectos de esta asociación (Figuras 4.35 y 4.36). Así, en individuos con una baja ADM se observó cómo los homocigotos para el alelo C mostraron mayor concentración de colesterol total y c-LDL frente a los portadores del alelo T, pero sin diferencias estadísticamente significativas. En los individuos con una alta ADM, fueron los portadores del alelo T los que tuvieron una mayor concentración de colesterol total y de las fracciones lipídicas (Tabla 4.69), detectándose diferencias estadísticamente significativas en este grupo. Es decir, cuando la ADM es baja, no se observan diferencias entre los genotipos, sin embargo, cuando los sujetos presentan alta ADM, se observa un menor colesterol en los homocigotos para el alelo salvaje.

Tabla 4.69 Diferencias en la concentración de colesterol total, c-LDL y c-HDL en el polimorfismo rs708272 según la adherencia a la Dieta Mediterránea.

	Baja ADM			Alta ADM		
	TT/CT	CC	P*	TT/CT	CC	P*
CT (mg/dl)	210,8±39,2	212,4±44,8	0,77	217,7±39,0	205,2±37,9	0,008
c-LDL (mg/dl)	134,9±32,9	140,8±34,5	0,178	140,8±31,5	135,2±30,7	0,137
c-HDL (mg/dl)	60,0±16,7	57,0±12,5	0,132	62,1±15,2	57,1±13,0	0,005

P*: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre diferentes genotipos de un polimorfismo. Se empleó una prueba T-Student para comparar medias según el rs708272.

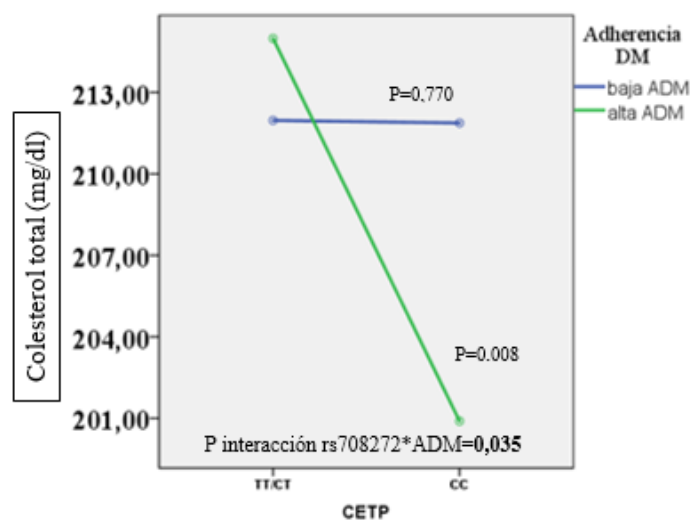


Figura 4.35 Valor de las medias de la concentración de colesterol total para el modelo de interacción del rs708272 del gen CETP y ADM. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de colesterol total en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.

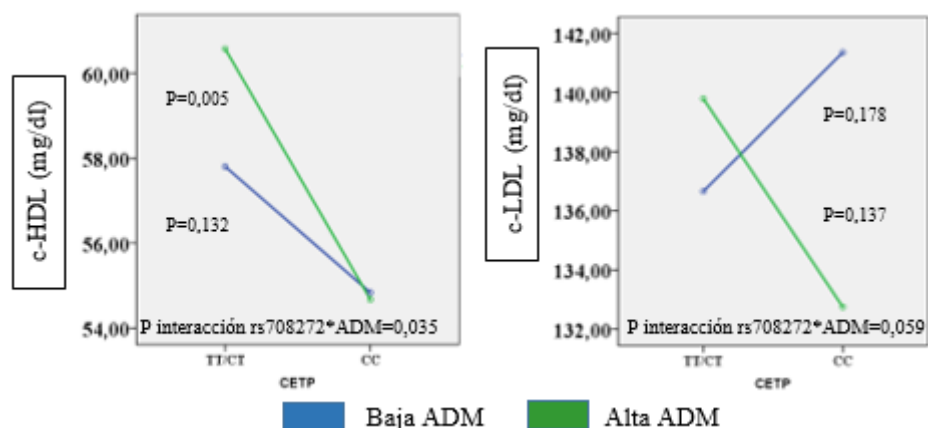


Figura 4.36 Valor de las medias de la concentración de c-HDL (izquierda) y c-LDL (derecha) para el modelo de interacción del polimorfismo rs708272 del gen CETP y ADM. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de colesterol total en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.

Al analizar el riesgo de hipercolesterolemia en el polimorfismo rs708272 del gen CETP según la ADM, observamos solo en sujetos con alta ADM que los portadores del alelo T tenían un mayor riesgo de hipercolesterolemia que los homocigotos CC (OR= 1,95 IC95% (1,15-3,30) $p=0,013$), incluso tras ajustar por variables de confusión (OR= 2,06 IC95% (1,16-3,65) $p=0,014$). Cuando la ADM era baja, el riesgo de hipercolesterolemia fue similar en ambos alelos.

4.2.5.4.2 Interacción entre el polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 con adherencia a la Dieta Mediterránea y la concentración de glucosa

En la población estudiada se detectó que la asociación del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 con la glucemia basal parece estar modulada por el grado de adherencia a la DM (Figura 4.37). De hecho, se observa que los individuos homocigotos CC muestran mayor glucemia basal si presentan un patrón dietético con baja adherencia a la DM (TT/CT: $90,6 \pm 9,7$ mg/dl y CC: $96,7 \pm 19,5$ mg/dl; $p=0,002$) en cambio, no se detectaron estas diferencias según el genotipo entre los individuos cuyo patrón dietético posee una alta adherencia a la DM (TT/CT: $94,7 \pm 15,9$ mg/dl y CC: $94,0 \pm 16,4$ mg/dl; $p=0,756$). La interacción para la determinación de la concentración de glucosa entre el polimorfismo y la adherencia a la DM alcanzó la significación estadística (p interacción rs3802177*adherencia a la DM=0,024).

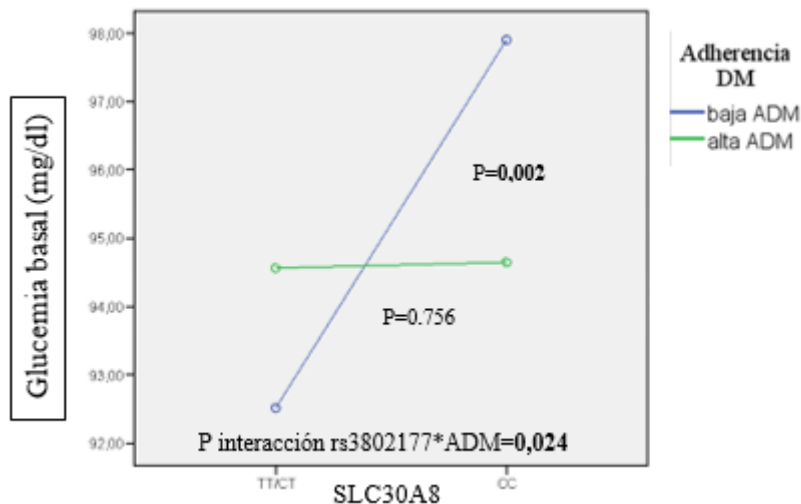


Figura 4.37 Valor de las medias de la concentración de glucosa para el modelo de interacción del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 y adherencia a la DM. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de glucosa en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.

4.2.6 Estudio de posibles interacciones gen*gen sobre el riesgo de obesidad y parámetros relacionados

En este apartado se muestran los resultados de las interacciones gen*gen entre los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs7903146 del gen TCF7L2 sobre el peso, la interacción entre los polimorfismos rs993609 y el rs1982350 del gen BMAL1 sobre el perímetro de la cintura, y la interacción entre los polimorfismos rs993609 y rs3802177 del gen SLC30A8 sobre la concentración de glucosa.

4.2.6.1 Estudio de la interacción gen*gen de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs7903146 del gen TCF7L2

En la población estudiada la asociación entre el peso y el polimorfismo rs9939609 del gen FTO no alcanzó la significación estadística, siendo los homocigotos AA los que tuvieron un ligero mayor peso, como se detalla en el apartado 4.2.4.4.1. En cambio, se detectó una interacción gen*gen entre los

polimorfismos rs9939609 y el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 en la determinación del peso corporal alcanzando la significación estadística (p interacción rs9939609*rs7903146=0,026) (Figura 4.38).

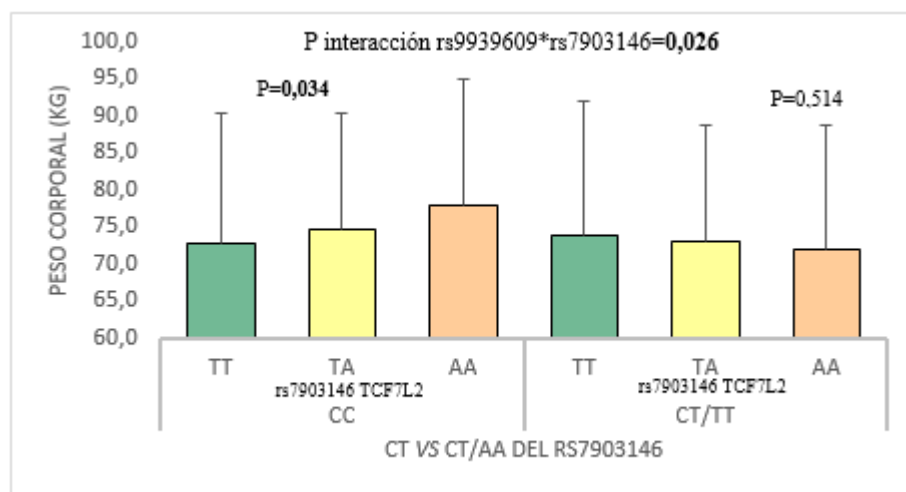


Figura 4.38 Valor medio del peso corporal (kg) según el genotipo de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs7903146 del gen TCF7L2 en la población estudiada.

De esta manera se observa que en individuos portadores del alelo T para el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el peso corporal según el genotipo del polimorfismo rs9939609 del gen FTO ($p=0,514$). En cambio, se observó que los individuos homocigotos CC para el rs7903146 del gen TCF7L2 mostraron un mayor peso corporal si a su vez eran portadores del genotipo AA del polimorfismo rs9939609 del gen FTO ($p=0,034$).

4.2.6.2 Estudio de la interacción gen*gen de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs1982350 del gen BMAL1

En el análisis de la población de esta tesis doctoral, respecto al polimorfismo analizado del gen BMAL1, se observó ligeramente que los homocigotos CC tenían un mayor perímetro de la cintura respecto a los portadores del alelo T, sin alcanzar la significación estadística. Mismos resultados se obtuvieron con el polimorfismo rs9939609 del gen FTO, el cual, al igual que el polimorfismo de interés del gen BMAL1, no se obtuvo significación en su asociación.

En cambio, al realizar el estudio de las interacciones gen*gen, se encontró interacción entre los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs1982350 del gen BMAL1 en la determinación del perímetro de la cintura (p interacción rs9939609*rs1982350=0,019).

Los participantes portadores del alelo A del polimorfismo rs9939609 del gen FTO mostraron diferencias según el genotipo del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1 en el perímetro de la cintura (TT: 86,0±14,3 cm, CT: 88,1±14,3 cm, CC: 89,9±14,7 cm, $p=0,028$), sin detectarse estas diferencias en los individuos con el genotipo homocigoto TT para el polimorfismo rs9939609 del gen FTO según el genotipo del rs1982350 del gen BMAL1 en el parámetro de interés (TT: 92,6±15,0 cm, CT: 88,2±14,8 cm, CC: 88,4±16,0 cm, $p=0,141$) (Figura 4.39).

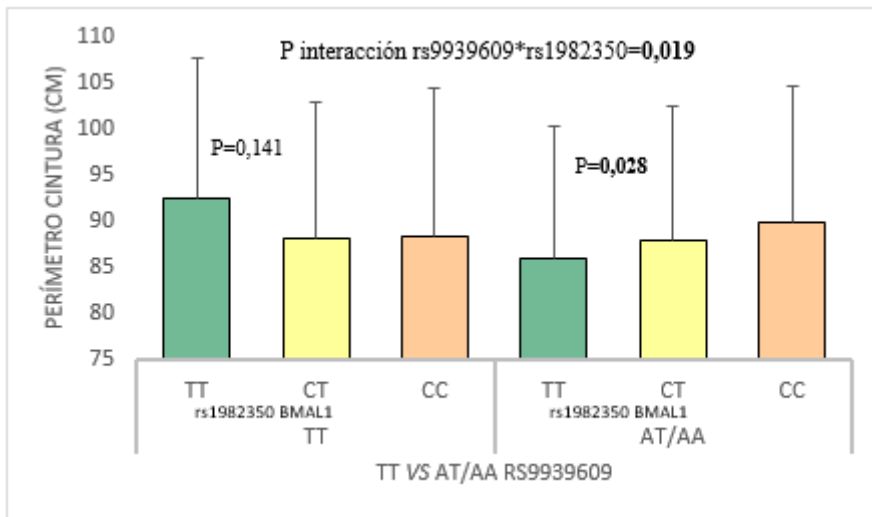


Figura 4.39 Valor medio del perímetro de la cintura (cm) según el genotipo de los polimorfismos rs993609 del gen FTO y rs1982350 del gen BMAL1 en la población estudiada.

Por otro lado, respecto al polimorfismo rs9939609 del gen CNR1 se detectó una interacción estadísticamente significativa con el rs17782313 del gen MC4R en la determinación del perímetro de la cintura (p interacción rs9939609*rs17782313= 0,04), así como con el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 (p interacción rs9939609*rs7903146=0,04). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas por genotipos del rs9939609.

4.2.6.3 Estudio de la interacción gen*gen de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs3802177 del gen SLC30A8

En la población estudiada, los homocigotos TT de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs3802177 del gen SLC30A8 mostraron mayores niveles de glucosa basal, sin encontrarse asociaciones crudas estadísticamente significativa.

Por el contrario, al realizar el estudio de la interacción gen*gen, se encontró una interacción significativa entre los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs3802177 del gen SLC30A8 en la determinación de la concentración de la glucosa (p interacción rs9939609* rs3802177=0,001).

Los participantes portadores del alelo A del polimorfismo rs9939609 del gen FTO no mostraron diferencias según el genotipo del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 en la concentración de glucosa. Por el contrario, al estudiar el genotipo TT del rs9939609 según el genotipo del rs3802177 del gen SLC30A8 se detectaron diferencias estadísticamente significativas, teniendo los individuos TT del rs3802177, una mayor concentración de glucosa basal (TT: $108,7 \pm 58,9$ kg/m², CT: $93,9 \pm 17,1$ kg/m², CC: $93,1 \pm 18,7$ kg/m², $p=0,002$) (Figura 4.40).

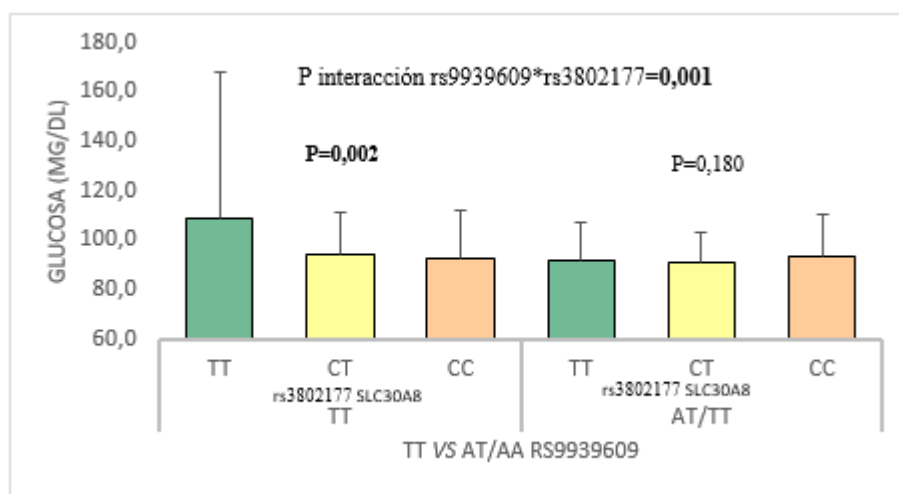


Figura 4.40 Valor medio de la concentración de glucosa (mg/dl) según el genotipo de los polimorfismos rs993609 del gen FTO y rs3802177 del gen SLC30A8 en la población estudiada.

4.2.7 Estudio de puntuación del riesgo genético en polimorfismos asociados a la obesidad

En este apartado se analiza el efecto de varios polimorfismos en genes separados mediante el cálculo de las Puntuaciones de Riesgo Genético o *Genetic Risk Score* (GRS) en fenotipos de obesidad. Para ello, se sumó el número de alelos de riesgo de polimorfismos en genes circadianos y de genes relacionados con la obesidad.

4.2.7.1 Estudio del GRS de las variantes genéticas rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1

Se ha observado en el total de la población del estudio OBENUTC que los portadores del alelo C de los polimorfismos rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1 presentan de manera significativa mayor concentración de glucosa basal (apartado 4.2.4.3). Por esto, se decidió realizar un GRS y así evaluar el efecto combinado de ambos polimorfismos en el nivel de glucosa.

Al realizar el cálculo de las puntuaciones de GRS para estos polimorfismos, observamos que cuanto mayor es el número de alelos de riesgo C, mayor es la concentración de glucosa basal (Figura 4.41).

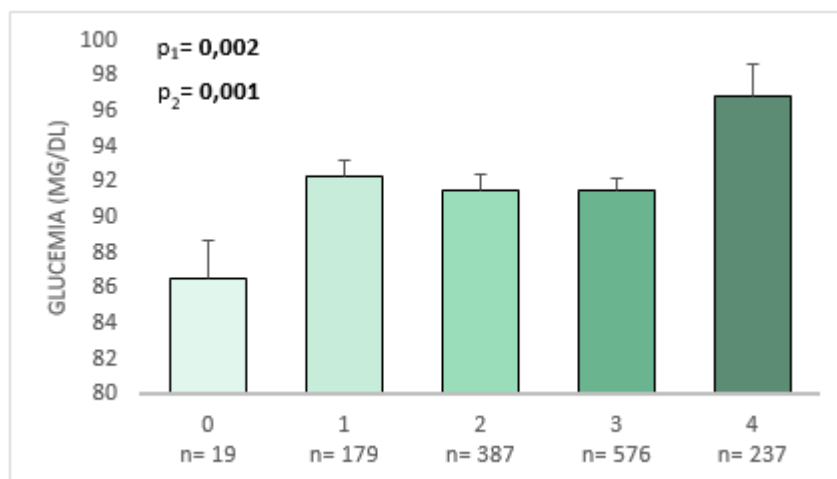


Figura 4.41 Asociación entre el agregado de puntuación genética del rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1 y el nivel de glucosa, representada por el valor de la media. Barras de error: Error estándar de la media. 0 puntos (no alelos de riesgo), 1 punto (1 variante de riesgo de CLOCK o BMAL1), 2 puntos (2 variantes alélicas), 3 puntos (3 variantes alélicas) y 4 puntos (4 variantes alélicas). P¹: P valor para la comparación de medias. P²: ajustado por edad, sexo, sedentarismo, ADM y tratamiento farmacológico.

Asimismo, se analizó la prevalencia de DMT2 según el agregado de puntuación de los alelos de riesgo de los polimorfismos estudiados, y se observó una mayor prevalencia de DMT2 con el aumento del número de alelos de las variantes de riesgo C (Tabla 4.70).

Tabla 4.70 Prevalencia de DMT2 según el agregado de puntuación genética del rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1

	0 alelos C	1 alelo C	2 alelos C	3 alelos C	4 alelos C	P*
DMT2 (%)	0	4	3,5	3,9	9	0,02
No DMT2 (%)	100	96	96,5	96,1	91	

*P**: valor *P* en la comparación de la prevalencia de DMT2 entre el GRS

Por último, se observó por cada alelo de riesgo C de las variantes genéticas estudiadas, un mayor riesgo de DMT2 (OR= 1,46 IC95% (1,08-1,98) p=0,014). Sin embargo, al ajustar por variables de confusión (edad, sexo, sedentarismo y tratamiento farmacológico) se perdió la significación estadística (OR= 1,33 IC95% (0,74-2,40) p=0,347). No hubo diferencias al comparar por sexo y obesidad.

4.2.7.2 Estudio del GRS de las variantes genéticas rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R

Los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R mostraron asociación con el peso ponderal (apartado 4.2.4.4). Respecto al análisis de las puntuaciones de GRS para estos polimorfismos, detectamos que, a mayor número de alelos de riesgo, mayor IMC (Figura 4.42).

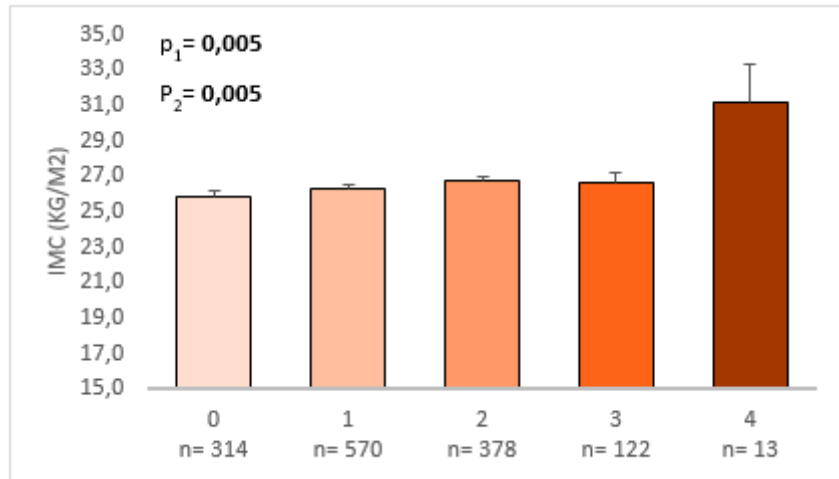


Figura 4.42 Asociación entre el agregado de puntuación genética del rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R y el IMC, representado por el valor de la media. Barras de error: Error estándar d de la media. 0 puntos (no alelos de riesgo), 1 punto (1 variante de riesgo de CLOCK o BMAL1), 2 puntos (2 variantes alélicas), 3 puntos (3 variantes alélicas) y 4 puntos (4 variantes alélicas). P¹: P valor para la comparación de medias. P²: ajustado por edad, sexo, sedentarismo y ADM.

Por otra parte, se estudió el riesgo de obesidad en función del número de alelos de riesgo para los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R, mostrando un mayor riesgo cuando aumentaba el número de alelos (A en FTO o C en MC4R). Asimismo, se obtuvo un riesgo de 1,16 (OR) por cada variante alélica para el IMC (Tabla 4.71).

Tabla 4.71 Asociación entre la puntuación combinada de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R y la obesidad

GRS	OB (%)	No OB(%)	P ¹	OR (IC 95%) P ²	OR (IC 95%) P ³
0	19	81		1,00 (referencia)	1,00 (referencia)
1	21,2	78,8		1,15 (0,81-1,63) 0,439	1,67 (0,97-2,88) 0,063
2	24,3	75,7	0,235	1,37 (0,95-1,98) 0,096	1,96 (1,08-3,53) 0,026
3	24,8	75,2		1,50 (0,93-2,43) 0,095	2,59 (1,16-5,81) 0,021
4	38,5	61,5			
<i>Efecto por variante alélica** (1,2,3 ó 4)</i>				1,16 (1,01-1,33) 0,032	1,34 (1,08-1,66) 0,009

P1: p valor de comparación de combinaciones genotípicas entre obesos y no obesos obtenido mediante un test Chi-Cuadrado. OR: valor de odds ratio. IC: intervalo de confianza al 95% y p valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. 2:

*estimaciones brutas mediante regresión logística simple; 3: estimaciones ajustadas por edad, sexo y sedentarismo. ** para la estimación del efecto por variante alélica, la puntuación de la combinación genotípica fue considerada como variable continua.*

4.3 ESTUDIO OBENUTICS

4.3.1 Características generales de la población

A partir de la submuestra de los últimos participantes de población general reclutados del estudio OBENUTIC, se realizó un estudio longitudinal observacional (estudio OBENUTICS). Se apareó a los individuos por sexo y edad, con un 50% de cada sexo y con una media de edad de $43,1 \pm 13,8$ años. Se les realizó la segunda y última visita a los 6 meses, en la que se les tomó las medidas explicadas en el apartado de la metodología 3.2, observando los cambios habidos en todos los parámetros.

Al ser una muestra representativa del estudio OBENUTIC, se clasificaron a estos individuos según las diferencias en el peso tras los 6 meses del estudio: grupo incremento de peso ($\geq 1,5$ kg), grupo mantenimiento (± 1 kg), grupo pérdida de peso ($\geq 1,5$ kg). A pesar de que los individuos del grupo de mantenimiento tuvieron un menor peso corporal y menor exceso de grasa a nivel basal, no se encontraron diferencias en los parámetros analizados por grupos en la visita inicial. En la tabla 4.72 se muestra las características basales de estos grupos.

Tabla 4.72 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los grupos del estudio longitudinal a nivel basal.

	Incremento peso (n=37)	Mantenimiento (n=31)	Pérdida peso (n=34)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	43,95 ± 13,5	42,71 ± 14,28	43,09 ± 13,11	0,928
Peso (kg)	78,45 ± 17,15	73,03 ± 16,91	81,79 ± 20,48	0,156
IMC (kg/m²)	27,35 ± 4,93	25,71 ± 4,68	28,39 ± 5,32	0,101
Cintura (cm)	92,73 ± 15,05	87,77 ± 14,61	95,15 ± 18,18	0,176
Masa grasa (%)	28,71 ± 7,82	26,61 ± 9,23	30,16 ± 9,39	0,269
Exceso grasa N1	35,1%	19,4%	35,3%	0,112
Exceso grasa N2	21,6%	19,4%	35,3%	
Grasa Visceral (pt)	8,43 ± 5,58	7,42 ± 5,59	9,21 ± 5,86	0,450
Glucemia (mg/dl)	97,92 ± 33,34	93,97 ± 24,06	93,12±18,46	0,715
CT (mg/dl)	204,59 ± 38,45	209,42 ± 40,29	208,5±42,55	0,869
c-LDL (mg/dl)	134,35 ± 30,28	136,19 ± 33,67	137,97±34,53	0,898
c-HDL (mg/dl)	56,62 ±14,12	60,61 ± 15,11	53,94±12,54	0,159
TG (mg/dl)*	97,58 ± 48,58	99,65 ± 58,66	122,71±77,34	0,422
PAS (mmHg)	124,89 ± 21,7	120,1 ± 13,8	124,59±11,31	0,424
PAD (mmHg)	77,82 ± 12,94	76,9 ± 7,82	79,03±10,07	0,720

*P**: valor *P* en la comparación de los grupos clasificados en el estudio longitudinal. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral).

Respecto a las características clínicas de este subestudio, el 25,7% de los participantes presentaban HTA, el 63,4% hipercolesterolemia, 16,8% hipertrigliceridemia y un 5% DMT2. El porcentaje de individuos con obesidad fue de 30,4%, así como un 32,4% de sujetos con sobrepeso y un 37,3% con normopeso.

4.3.2 Valoración de los cambios producidos por la temporalidad

Tras el seguimiento de 6 meses, los cambios observados fueron principalmente en parámetros antropométricos y de composición corporal. No se observaron diferencias respecto a estos cambios por sexo ni según estado ponderal.

En la tabla 4.73 se muestran las diferencias de los parámetros estudiados entre la visita inicial y a los 6 meses, detectando diferencias estadísticamente significativas en los parámetros antropométricos y de composición corporal. Destacar, que los individuos que aumentaron de peso tuvieron pérdidas en la puntuación del cuestionario de ADM, los de mantenimiento conservaron la misma puntuación y los que perdieron peso, ganaron puntos respecto a la visita basal. Pese a que se observaron diferencias en las variables bioquímicas entre los grupos, éstas, no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4.73 Medidas de cambios en parámetros antropométricos, de composición corporal, bioquímicas y TA desde la visita basal hasta los 6 meses del estudio longitudinal según los diferentes grupos.

Variación	Incremento (n=37)	Mantenimiento (n=31)	Pérdida (n=34)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Peso (kg)	3,36 ± 2,18	-0,21 ± 0,36	-5,21 ± 2,83	<0,001
IMC (kg/m²)	1,18 ± 0,73	-0,08 ± 0,14	-1,85 ± 1,02	<0,001
Cintura (cm)	2,25 ± 2,74	-0,64 ± 1,16	-5,03 ± 3,85	<0,001
Cadera (cm)	1,48 ± 2,07	-0,29 ± 2,04	-4,14 ± 4,38	<0,001
% Masa Grasa	2,4 ± 2,19	-0,07 ± 1,13	-2,14 ± 2,37	<0,001
Grasa Visceral	1,08 ± 1,06	0 ± 0,45	-1,15 ± 1,21	<0,001
Glucemia (mg/dl)	-5,16 ± 30,17	-5,06 ± 12,93	-1,35 ± 8,24	0,673
CT (mg/dl)	-0,92 ± 45,13	2,45 ± 28,05	-10,53 ± 32,44	0,327
c-LDL (mg/dl)	-1,86 ± 35,04	2,03 ± 21,09	-6,09 ± 25,83	0,516
c-HDL (mg/dl)	1,54 ± 7,3	-1 ± 7,53	-0,12 ± 7,93	0,373
TG (mg/dl)*	-11,49 ± 144,24	5,23 ± 39,23	-25,32 ± 45,46	0,423
PAS (mmHg)	-0,41 ± 12,99	-0,68 ± 10,04	-8,17 ± 20,44	0,065
PAD (mmHg)	-1,85 ± 11,41	-1,97 ± 7,21	-0,48 ± 8,83	0,778
ADM	-1,07 ± 4,01	0,75 ± 1,39	1,25 ± 2,01	0,125

P*: valor P en la comparación de los genotipos del polimorfismo rs708272 en los parámetros de interés. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias. *Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; c-LDL: colesterol de baja densidad; c-HDL: colesterol lipoproteínas de alta densidad; Pt: puntos (grasa visceral). ADM: puntuación del cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea.

4.3.3 Estudio de expresión génica

En este apartado se presentan los resultados de expresión de diferentes genes relacionados con la obesidad y otros fenotipos de interés a nivel basal y tras la temporalidad. Los genes estudiados son: FTO, CLOCK, PER1, CD36 y VRK2.

4.3.3.1 Estudio de expresión génica a nivel basal

Al realizar el análisis de las muestras recogidas al inicio del estudio, se observaron diferencias por sexo en el nivel de expresión relativa en la mayoría de los genes estudiados, mostrando los hombres un mayor nivel de expresión respecto a las mujeres en los genes CLOCK, FTO y VRK2, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4.74). No se observaron diferencias entre el nivel de expresión relativa de los genes analizados y el grado de obesidad.

Tabla 4.74 Diferencias en el nivel de expresión relativa en el total de la población y entre hombres y mujeres.

	Total (n=101)	Hombres (n=50)	Mujeres (n=51)	
	Media±ES	Media±ES	Media±ES	P*
CLOCK (UR)	0,0165±0,0098	0,0259± 0,0191	0,0069±0,0030	0,008
PER1 (UR)	0,0037±0,0009	0,0028±0,0008	0,0045±0,0017	0,465
CD36 (UR)	0,0106±0,0036	0,0071±0,0045	0,0141±0,0057	0,071
FTO (UR)	0,0626±0,0236	0,1003±0,0419	0,0242±0,0200	0,018
VRK2 (UR)	0,0117±0,0092	0,0210±0,0181	0,0021±0,0010	0,028

*P**: valor P calculado para el ln de la expresión relativa. Se empleó una prueba T-Student para comparar medias. Los datos son citados como unidades relativas de expresión de un gen respecto de un gen endógeno, y se expresan como media ± ES: error estándar de la media. UR: unidades relativas.

4.3.3.1.1 Estudio de factores ambientales y su asociación con la expresión génica

Se encontraron diferencias en la expresión de los genes de interés según el estilo de vida. Al analizar la diferencia de expresión relativa según el hábito tabáquico se observó que los fumadores presentaban mayor nivel de expresión de los genes estudiados, salvo para el gen FTO, frente a los exfumadores y no fumadores, alcanzando la significación para los genes PER1 (p=0,047) y VRK2 (P=0,043) (Tabla 4.75).

Al comparar a los no fumadores y ex fumadores se detectaron diferencias en el nivel de expresión relativa, estando en el límite de la significación estadística en el gen CLOCK ($p=0,058$), PER1 ($p=0,096$) y FTO ($p=0,059$).

Respecto a los fumadores y ex fumadores se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, al igual que en el total de la población, en el gen PER1 ($p=0,024$) y VRK2 ($p=0,017$) y en el límite de la significación estadística el gen CD36 ($p=0,082$). No se detectaron diferencias entre los fumadores y no fumadores.

Tabla 4.75 Diferencias en la expresión relativa según el hábito tabáquico actual o del pasado de los participantes

	No Fumador (n=48)	Ex fumador (n=33)	Fumador (n=16)	
	Media±ES	Media±ES	Media±ES	P*
CLOCK (UR)	0,0053±0,0028	0,0008±0,0191	0,0867±0,0596	0,146
PER1 (UR)	0,0038±0,0015	0,0021±0,0010	0,0073±0,0031	0,047
CD36 (UR)	0,0108±0,0052	0,0093±0,0068	0,0149±0,0095	0,161
FTO (UR)	0,0866±0,0402	0,0319±0,0302	0,0071±0,0039	0,140
VRK2 (UR)	0,0017±0,0010	0,0010±0,0007	0,0695±0,0600	0,043

*P**: valor P calculado para el ln de la expresión relativa. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias. Los datos son citados como unidades relativas de expresión de un gen, y se expresan como media ± ES: error estándar de la media. UR: unidad relativa.

Se observó la misma tendencia en los valores de expresión que en la tabla anterior, respecto a los hombres al analizar por sexo y en los sujetos mayores de 43 años (media de la población) al estudiar las diferencias según la edad (datos no mostrados).

En cuanto al sueño, los sujetos que manifestaron dormir menos de 6,5 horas/día tuvieron una mayor expresión del gen CLOCK, que los que dormían más de 6,5 horas ($\leq 6,5$ horas/día: $0,0201\pm 0,0183$ UR, $> 6,5$ horas/día: $0,0053\pm 0,0028$ UR; $p=0,053$). Estas diferencias solo se observaron en los hombres al analizar por sexo ($p=0,063$). Además, los hombres que dormían menos de 6,5 h tuvieron una menor expresión en el gen FTO ($p=0,077$).

Respecto a la calidad del sueño, aunque no se detectaron diferencias en el nivel de expresión de los genes analizados según si el sueño es reparador, en ocasiones reparador o no reparador, se observó en el caso del gen CD36 entre los que reportaron tener un sueño reparador habitual y los que no ($p=0,036$). Al igual que entre los que manifestaron tener a veces sueño reparador y los que no de forma

regular ($p=0,055$). En el caso del gen VRK2 las diferencias se quedaron en el límite de la significación estadística al comparar los individuos con sueño en ocasiones y no reparador ($p=0,088$). En la figura 4.43 se muestra la significación estadística para el conjunto de los tres grupos de calidad del sueño.

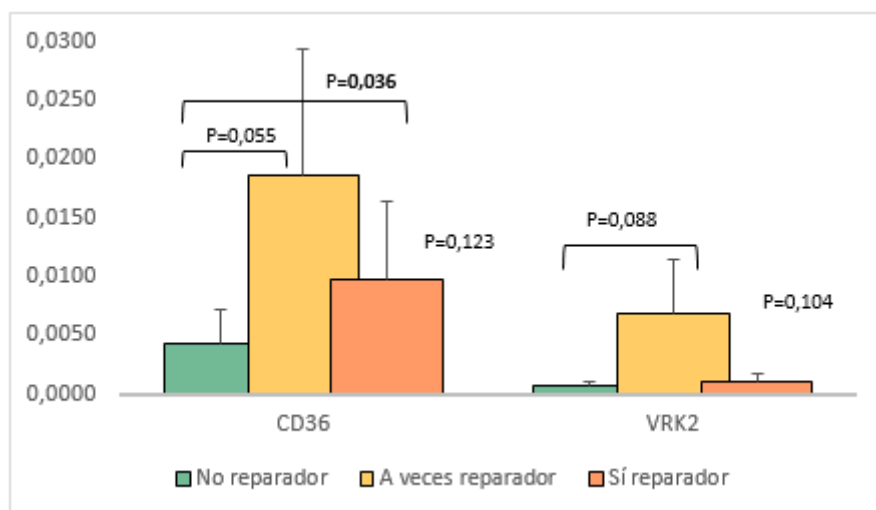


Figura 4.43 Diferencias de valores de expresión relativa de los genes CD36 y VRK2 según la calidad de sueño manifestada.

Al estudiar las diferencias de expresión según la actividad física no se detectaron diferencias. Sin embargo, se vio en población mayor (mayor de 43 años) una mayor expresión del gen PER1 en los sujetos sedentarios ($p=0,056$) frente a los no sedentarios. En función a la adherencia a la DM no se detectaron diferencias en la expresión relativa de los genes analizados.

4.3.3.1.2 Estudio de componentes de la obesidad y factores relacionados y su asociación con la expresión génica

Se detectaron diferencias de expresión en diferentes componentes de la obesidad y enfermedades relacionadas. Así pues, se observó un mayor nivel de expresión en el gen CD36, en aquellos individuos que presentaron un exceso de grasa corporal respecto a los que no tenían exceso de grasa, (no exceso grasa: $0,0469 \pm 0,0317$ UR y exceso grasa: $0,0747 \pm 0,0340$ UR; $p=0,054$) y el gen VRK2 (no exceso grasa: $0,0007 \pm 0,0004$ UR y exceso grasa: $0,0198 \pm 0,0159$ UR; $p=0,058$).

Al analizar por sexo, solo se observó diferencias de expresión relativa a nivel basal en las mujeres en el gen CD36 ($p=0,017$), FTO ($p=0,014$) y VRK2 ($p=0,009$) según la grasa corporal, siendo las que presentaban un mayor exceso de grasa corporal las que tuvieron mayor valor de expresión (datos no mostrados).

Sin embargo, al considerar la cantidad de grasa según su distribución, los individuos con un valor de grasa visceral superior al recomendado presentaban menor nivel de expresión en los genes CLOCK (grasa visceral normal: $0,0170\pm 0,0121$ UR y alta grasa visceral: $0,0153\pm 0,0146$ UR; $p=0,025$) y VRK2 (grasa visceral normal: $0,0155\pm 0,0122$ UR y elevada grasa visceral: $0,0003\pm 0,0001$ UR; $p=0,072$), frente a los que tenían menor valor de grasa visceral. Estas diferencias se observaron también en individuos con mayor edad ($p=0,048$ y $p=0,089$, respectivamente), pero sin diferencias en los de menor edad y según el sexo.

Al estudiar otro de los componentes de la obesidad, como es el perímetro de la cintura, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas según el límite de riesgo establecido del perímetro de la cintura según el sexo. Sin embargo, al analizar por sexo y edad se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el gen PER1 en los hombres y en los participantes de mayor edad (Figura 4.44). Asimismo, se vieron diferencias en el límite de la significación estadística en hombres, respecto al gen CLOCK ($p=0,061$) y VRK2 ($p=0,066$), observándose una mayor expresión basal en aquellos sujetos con menor perímetro de la cintura (datos no mostrados).

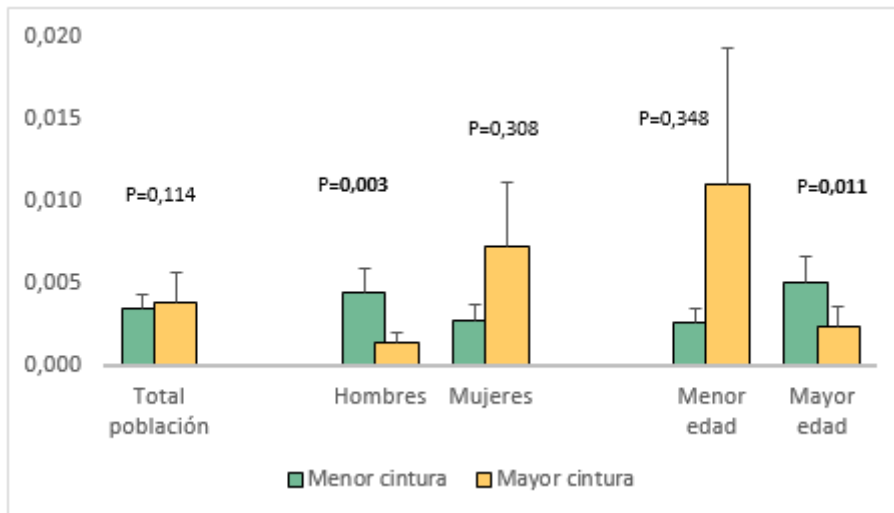


Figura 4.44 Diferencias en el nivel de expresión relativa del gen PER1 según el nivel de obesidad central (circunferencia de la cintura) en la población total, por sexo y por edad.

Por último, se estudiaron las diferencias de expresión relativa según diversas complicaciones clínicas asociadas a la obesidad, sin detectarse diferencias estadísticamente significativas en los individuos con obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HTA, en población general. Aunque se observó diferencias estadísticamente significativas en mujeres respecto a la hipertensión y el nivel de expresión del gen PER1, éste valor se quedó en el límite de la significación. Fueron las participantes sin HTA las que tuvieron una mayor expresión de dicho gen (No HTA: $0,0051 \pm 0,0020$ UR e HTA: $0,0011 \pm 0,0004$ UR; $p=0,061$).

Se detectaron niveles de expresión relativos significativamente bajos en individuos con DMT2. En la figura 4.45 se observan las diferencias de expresión relativa de los genes de interés según el diagnóstico de diabetes. Cabe destacar que los sujetos con DMT2 eran hombres (N=5) y mayores de 43 años.

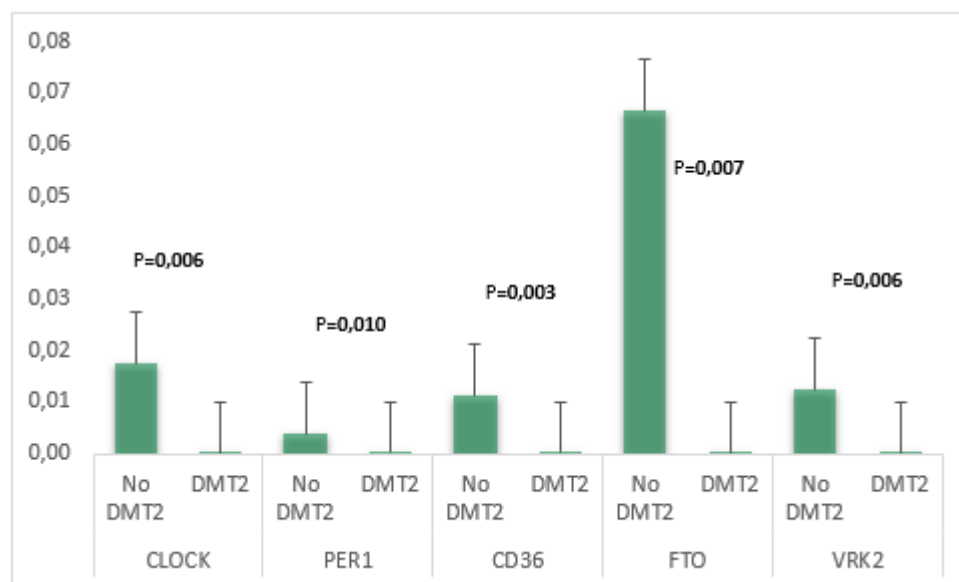


Figura 4.45 Diferencias en los valores de expresión relativa (UR) de los genes de interés en diabéticos y no diabéticos.

4.3.3.1.3 Estudio de polimorfismos de interés y su asociación con la expresión génica

No se observaron diferencias estadísticamente significativas según los genotipos del polimorfismo rs9939609 del gen FTO y el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK en la expresión de los genes analizados. Sin embargo, al segmentar por sexo, se observó diferencias estadísticamente significativas del rs9939609 respecto a la expresión del gen FTO en mujeres (TT: $0,0034 \pm 0,0014$,

TA: $0,0015 \pm 0,0005$ y AA: $0,2165 \pm 0,1964$ UR; $p=0,111$ y p tendencia lineal: $0,039$).

La misma tendencia de expresión en el gen PER1 según el genotipo del rs9939609 se observó en mujeres ($p=0,079$ y p tendencia lineal: $0,025$, datos no mostrados). Al analizar según la edad, detectamos al igual que anteriormente una mayor expresión de los portadores AA del gen PER1 en menores de 43 años frente a los otros genotipos (TT: $0,001 \pm 0,0006$, TA: $0,002 \pm 0,0007$ y AA: $0,0152 \pm 0,0081$ nivel de expresión relativa; $p=0,032$). No obstante, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en mayores de 43 años ($p=0,859$).

Se detectaron diferencias, aunque sin alcanzar la significación estadística, en el polimorfismo rs1761667 del gen CD36 respecto a la expresión del gen CD36, siendo el genotipo GG el que mostró una mayor expresión relativa frente a los portadores del alelo A (AA: $0,0084 \pm 0,0068$, AG: $0,0059 \pm 0,0021$ y GG: $0,0098 \pm 0,0042$ UR; $p=0,070$).

Al segmentar por sexo, se observó en los hombres mayor expresión relativa en el genotipo GG (AA: $0,0011 \pm 0,0004$, AG: $0,003 \pm 0,0016$ y GG: $0,0068 \pm 0,0046$ UR; $p=0,080$). En la figura 4.46 se muestran las diferencias en el nivel de expresión del gen CD36 según los genotipos del rs1761667 en el total de la población y por sexo. No se observaron diferencias en el nivel de expresión del gen CD36 entre hombres y mujeres.

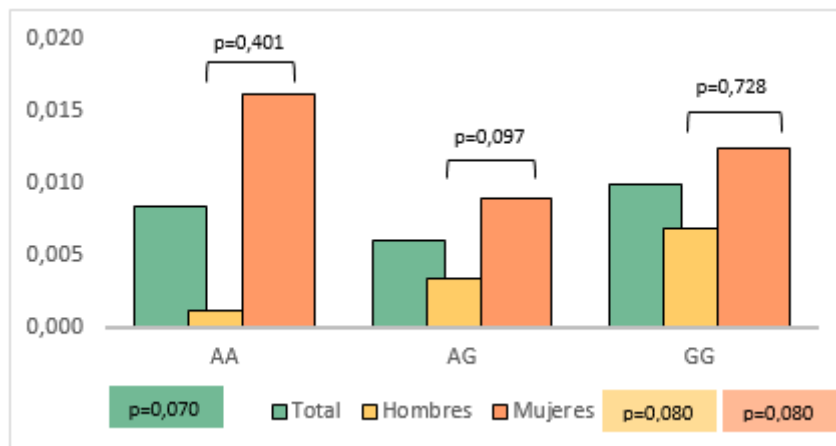


Figura 4.46 Diferencias en el nivel de expresión relativa según el polimorfismo rs1761667 del gen CD36 en la población total y por sexo. El valor de P de estas diferencias es representado por el color correspondiente. Entre corchetes se muestra el valor de P de las diferencias de expresión entre hombres y mujeres.

Además, se analizaron diferentes polimorfismos de genes relacionados fisiológicamente con los analizados en este apartado y se vio diferencias de expresión del polimorfismo rs10830963 del gen MTNR1B en los genes PER1 y VRK2, mostrando una mayor expresión relativa los individuos con genotipo GG frente a los sujetos heterocigotos u homocigoto CC (CC: $0,0037 \pm 0,0016$, CG: $0,0028 \pm 0,0009$ y GG: $0,0080 \pm 0,0026$ nivel de expresión relativa; $p=0,082$ y p tendencia lineal= $0,026$ y CC: $0,0017 \pm 0,0011$, CG: $0,0013 \pm 0,0007$ y GG: $0,2035 \pm 0,1763$ nivel de expresión relativa; $p=0,022$, respectivamente). Al analizar por sexo solo se detectaron diferencias estadísticamente significativas en hombres (PER1, $p=0,062$ y VRK2, $p=0,002$).

4.3.3.2 Cambios en la expresión génica debidos a la temporalidad y su asociación con la obesidad y factores relacionados

En la figura 4.47 se puede observar los cambios de expresión en términos de cambio en el número de veces, fold change respecto a la visita inicial representada por una línea discontinua (valor=1). Se detectaron diferencias significativas en la expresión de los genes analizados desde la visita basal tras un periodo aproximado de 6 meses en el total de la población tras realizar un análisis multivariante ajustado por edad y sexo: gen CLOCK ($p=0,004$), PER1 ($p<0,001$), CD36 ($p=0,014$), FTO ($p<0,001$) y VRK2 ($p<0,001$).

Al analizar los cambios de expresión por grupos de variación de peso (incremento, mantenimiento y pérdida de peso), se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo incremento de peso en todos los genes (CLOCK: $p=0,002$, PER1: $p<0,001$, CD36: $p=0,001$, FTO: $p=0,001$ y VRK2 $p<0,001$), y en el grupo de mantenimiento en el gen PER1 ($p=0,008$) y FTO ($p=0,020$). No se detectaron diferencias (fold change) para el grupo de pérdida de peso.

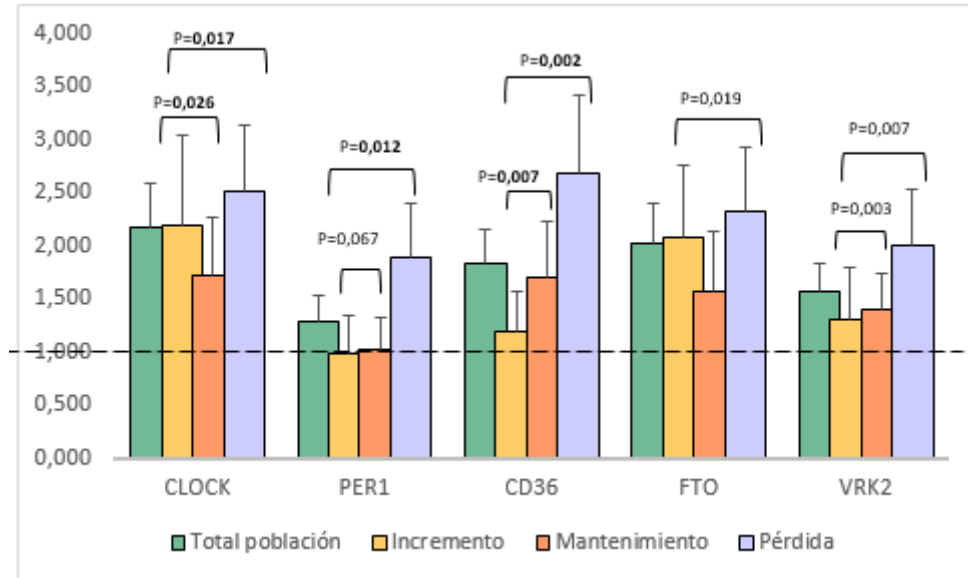


Figura 4.47 Cambios en el número de veces de la expresión (fold change) de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2 en la población total y según los grupos de variación de peso tras un periodo de tiempo de 6 meses desde la visita basal.. P: valor P significativo ($p < 0,05$) calculado para el ln del fold change, mostrando las diferencias de expresión entre los grupos de variación de peso. En línea discontinua se marca el valor de fold change a nivel basal. Prueba de modelo lineal de muestras repetidas ajustada por edad y sexo. Prueba t-Student para la diferencia entre grupos.

En la figura anterior también se puede observar las diferencias entre los grupos de variación de peso respecto al cambio en el número de veces de la expresión en los genes estudiados tras la temporalidad. Existen diferencias en el cambio de expresión en todos los genes entre el grupo que incrementó el peso y el que perdió. Así como diferencias en el gen CLOCK, CD36 y VRK2 entre el aumento y mantenimiento de peso ($p < 0,005$). No hubo diferencias entre los grupos de pérdida y mantenimiento de peso.

Posteriormente, se estudiaron las posibles correlaciones entre los cambios en el número de veces de expresión de cada gen respecto al resto de genes incluidos en este estudio. Se observaron correlaciones fuertemente positivas en la expresión de todos los genes tras la temporalidad, es decir, a medida que un gen aumentaba el número de veces su expresión a los 6 meses, lo hacían el resto de genes (Tabla 4.76). Correlaciones similares entre la variación de la expresión de los genes estudiados, se observaron al estudiar por grupos de variación de peso (datos no mostrados).

Tabla 4.76 Correlaciones del cambio de expresión entre los genes de interés

	CLOCK	PER1	CD36	FTO	VRK2
CLOCK		r:0,758 (p<0,001)	r:0,866 (p<0,001)	r:0,914 (p<0,001)	r:0,907 (p<0,001)
PER1	r:0,758 (p<0,001)		r:0,809 (p<0,001)	r:0,865 (p<0,001)	r:0,780 (p<0,001)
CD36	r:0,866 (p<0,001)	r:0,809 (p<0,001)		r:0,933 (p<0,001)	r:0,934 (p<0,001)
FTO	r:0,914 (p<0,001)	r:0,865 (p<0,001)	r:0,933 (p<0,001)		r:0,906 (p<0,001)
VRK2	r:0,907 (p<0,001)	r:0,780 (p<0,001)	r:0,934 (p<0,001)	r:0,906 (p<0,001)	

R: rho de Spearman. P: P valor entre la correlación de dos variables no paramétricas

Además, se estudió la correlación entre los cambios de expresión tras la temporalidad y las diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, variables bioquímicas y TA, viéndose correlaciones inversas y estadísticamente significativas en la tensión arterial, parámetros antropométricos y de composición corporal. En la tabla 4.77 se muestran las correlaciones entre el cambio en el número de veces de la expresión de los genes y las diferencias en los parámetros de interés analizados.

Tabla 4.77 Correlaciones entre la variación en la expresión de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2, y los parámetros antropométricos, composición corporal y TA tras la temporalidad.

		Spearman (rho)	P
CLOCK	Cintura (cm)	-0,322	0,003
	Peso (kg)	-0,291	0,008
	Masa Grasa (%)	-0,261	0,017
	Grasa visceral	-0,235	0,033
	PAS (mmHg)	-0,258	0,019
PER1	Peso (kg)	-0,218	0,041
	Masa Grasa (%)	-0,256	0,016
CD36	Cintura (cm)	-0,313	0,003
	Peso (kg)	-0,316	0,003
	Masa Grasa (%)	-0,269	0,012
	Grasa Visceral (pt)	-0,251	0,02
FTO	Cintura (cm)	-0,237	0,026
	Peso (kg)	-0,214	0,045
	Masa Grasa (%)	-0,221	0,043
VRK2	Cintura (cm)	-0,326	0,003
	Peso (kg)	-0,316	0,003
	Masa Grasa (%)	-0,208	0,014
	Grasa Visceral (pt)	-0,256	0,019
	PAS (mmHg)	-0,221	0,043
	PAD (mmHg)	-0,259	0,018

R: rho de Spearman. P: P valor entre la correlación de dos variables no paramétricas

Al estudiar las correlaciones existentes entre los diferentes grupos de variación de peso tras la temporalidad, observamos correlaciones inversas en el grupo de mantenimiento respecto al porcentaje de masa grasa en el gen PER1 (rho: -0,445 y p=0,026) y FTO (rho: -0,476 y p=0,019) y grasa visceral en el gen CLOCK (rho: -0,504 y p=0,017).

En el grupo de adelgazamiento se detectaron correlaciones positivas entre el cambio de ADM y la expresión del gen FTO (ρ : 0,578 y $p=0,049$) y CD36 (ρ : 0,581 y $p=0,042$). No se vieron diferencias en el grupo de incremento de peso.

Por último, se clasificó la diferencia del cambio en el número de veces de la expresión en alta y baja expresión, mediante el cálculo de la mediana de su valor normalizado. Una vez categorizados a los sujetos según su nivel de expresión, se procedió a analizar las diferencias en las variaciones en los parámetros antropométricos, composición corporal, variables bioquímicas y TA en la población total y por grupos.

En la figura 4.48 se detallan las diferencias de peso, cintura, masa grasa y grasa visceral según el nivel de expresión de los genes estudiados. Los sujetos clasificados como alta expresión tuvieron una mayor pérdida en general de los parámetros anteriormente nombrados.

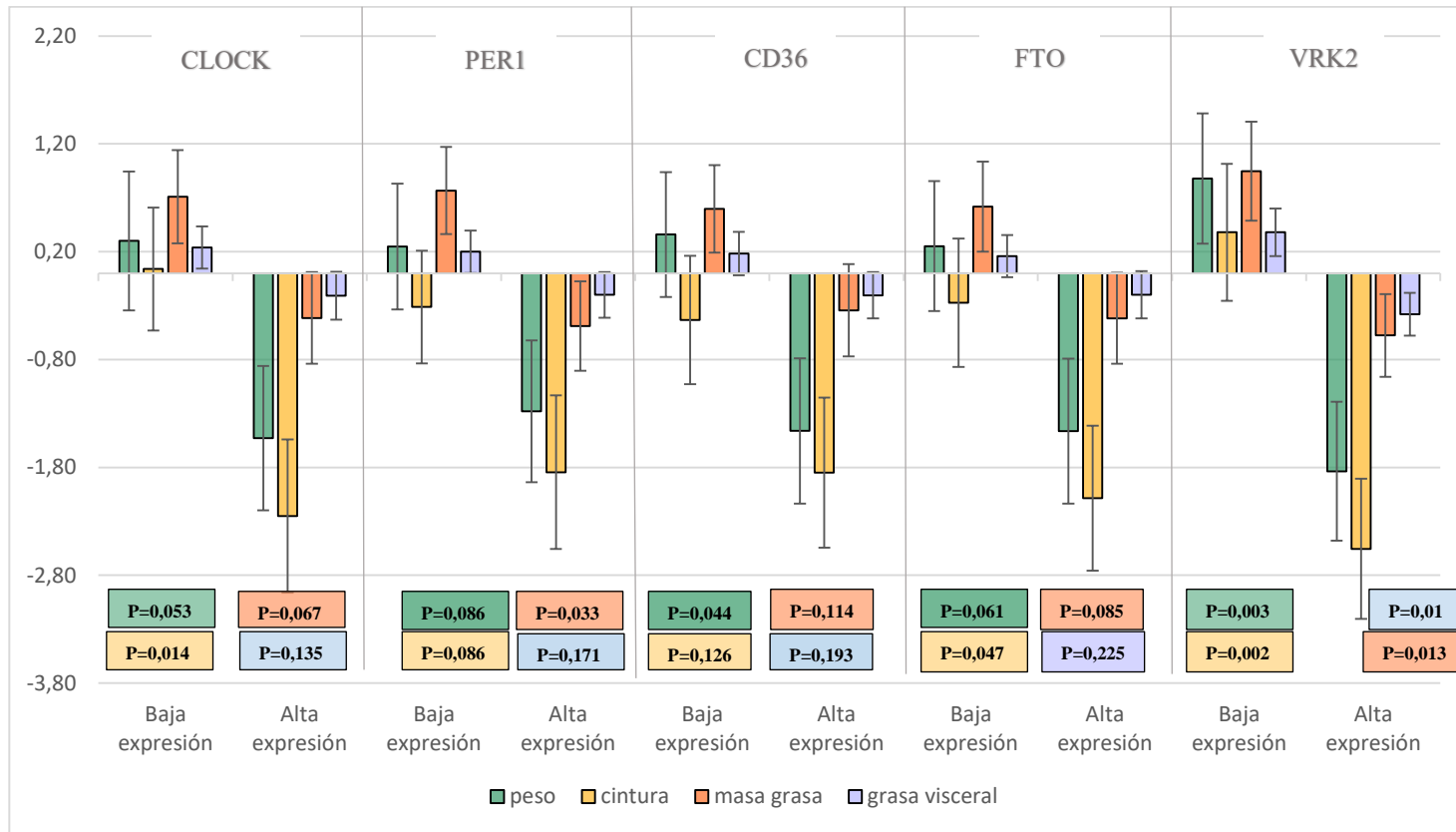


Figura 4.48 Media de las diferencias en la variación de los parámetros estudiados en los individuos con alta y baja expresión de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2. P*: valor P calculado para la diferencia de medias mediante una prueba T-Student. Los valores de P de cada parámetro están representados en su color correspondiente.

Además, se observó una mayor pérdida en los valores de tensión arterial sistólica en los individuos clasificados como alta expresión en los genes CLOCK ($p=0.033$), PER1 ($p=0.050$) y FTO ($p=0.004$), así como de tensión arterial diastólica en el CD36 ($p=0.032$) y VRK2 ($p=0.037$). No se observaron diferencias en los parámetros bioquímicos según el nivel de expresión en ninguno de los genes estudiados.

A continuación, se estudiaron en los grupos de variación de peso, las diferencias de los parámetros estudiados según el nivel de expresión de los genes de interés. En el caso del grupo de mantenimiento de peso, se observó que un incremento en el número de veces de la expresión de los genes CLOCK, PER1 y CD36 se asoció con una pérdida en el nivel de puntos de grasa visceral, en cambio, un descenso de la expresión se asoció con un aumento en la puntuación del nivel de grasa visceral ($p<0.005$). Resultados similares se observaron en el mismo grupo, pero para el cambio de expresión del gen PER1 respecto al porcentaje de masa grasa ($p=0.031$). Igualmente, se vio esta misma tendencia respecto a la TA, en el grupo de mantenimiento de peso respecto de los genes CD36 y FTO ($p<0.005$).

Al mismo tiempo, en el grupo de incremento de peso los sujetos clasificados con baja expresión del gen VRK2 tuvieron un aumento del perímetro de la cintura mayor que los de alta expresión (baja expresión: $+2,35\pm 0,55$ cm, alta expresión: $+1,92\pm 0,88$ cm; $p=0.062$). Tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo y peso basal), el valor de P alcanzó la significación estadística ($p=0.028$).

Respecto a las variables bioquímicas, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de c-HDL según el cambio de expresión en los genes PER1 y FTO, tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo y peso). Se observó un aumento de la concentración de c-HDL (mg/dl) en los sujetos clasificados con alta expresión del gen PER1, tanto en el grupo de incremento de peso en el caso de las mujeres (baja expresión: $-0,38\pm 1,15$ mg/dl y alta expresión: $+2,38\pm 1,93$; $p=0.013$), como en el grupo de mantenimiento de los hombres (baja expresión: $-0,85\pm 1,45$ mg/dl y alta expresión: $+0,08\pm 2,7$; $p=0.025$). Resultados similares se observaron en los hombres que aumentaron de peso respecto a la expresión del gen FTO.

4.3.3.2.1 Estudio de polimorfismos de interés y su asociación con los cambios en la expresión génica debidos a la temporalidad

Por último, se estudiaron las diferencias en el número de veces de cambio de expresión durante la temporalidad en los polimorfismos analizados en esta tesis doctoral.

Se observó según el polimorfismo rs1761667 del gen CD36 una mayor expresión del mismo gen CD36 en los individuos portadores del genotipo AA respecto a las otras variantes genotípicas (AA: $1,565 \pm 0,719$, AG: $1,225 \pm 0,559$ y GG: $-0,255 \pm 0,383$; $P=0,034$) Figura 4.49.

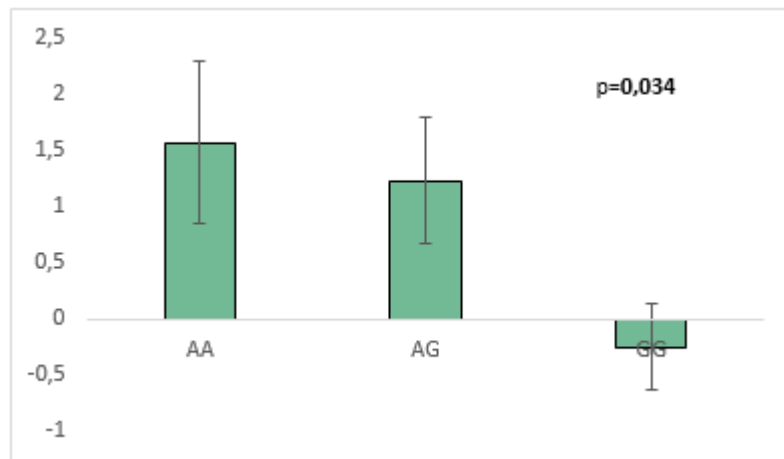


Figura 4.49 Diferencias en el cambio del nivel de expresión del gen CD36 en el polimorfismo rs1761667 del gen CD36.

Además, se analizó si se observaban diferencias en el cambio de expresión de estos genes tras la temporalidad pero según el genotipo del resto de polimorfismos analizados en esta tesis relacionados con la obesidad y otros factores asociados. En este sentido, se vio en el polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B, que los individuos homocigotos GG mostraban una menor expresión en los genes CD36 y VRK2 respecto a los portadores del alelo C ($p=0,052$ y $p=0,049$, respectivamente). En el polimorfismo rs17782313 del gen MC4R, los portadores del alelo CC presentaron mayor expresión en los genes PER1 ($p=0,040$) y FTO ($p=0,076$) respecto a las otras variantes.

4.4 ESTUDIO PREDIMED

4.4.1 Características generales de la población

En este estudio se incluyeron 1007 participantes reclutados en el nodo de Valencia dentro del estudio PREDIMED, siendo 390 de los participantes hombres (37,1%) y 660 restantes mujeres (62,9%). Todos ellos presentaban un elevado riesgo cardiovascular pero no habían sufrido ningún evento de este tipo previo al inicio del estudio. En la tabla 4.78 se resumen las características antropométricas y bioquímicas recogidas en la visita inicial de los participantes, analizadas de manera global y en función del sexo. Los resultados de este estudio han sido publicados recientemente (Barragán R et al, 2016).

Tabla 4.78 Características antropométricas y bioquímicas de la población PREDIMED y comparación por sexos

	Población total (n=1007)	Hombres (n=368)	Mujeres (n=639)	P*
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	67 ± 7	66 ± 6	67 ± 5	0,016
Peso (kg)	76,3 ± 12,0	81,1 ± 11,8	73,5 ± 11,3	< 0,001
IMC (kg/m²)	30,3 ± 4,4	29,4 ± 3,8	30,8 ± 4,6	< 0,001
Cintura (cm)	102,7 ± 11,9	104,6 ± 11,5	101,5 ± 12,0	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	119,0 ± 38,5	125,8 ± 40,4	115,1 ± 10,0	< 0,001
CT (mg/dl)	205,9 ± 38,6	198,2 ± 37,1	210,4 ± 38,9	< 0,001
c-LDL (mg/dl)	127,9 ± 35,2	124,3 ± 35,0	130,1 ± 35,2	0,012
c-HDL (mg/dl)	52,7 ± 13,0	48,0 ± 10,9	55,4 ± 13,4	< 0,001
TG (mg/dl)	127,0 ± 65,0	134,0 ± 70,6	123,0 ± 61,2	0,009
Glucosa (mg/dl)	119,0 ± 38,5	125,8 ± 40,4	115,1 ± 10,0	< 0,001
PAS (mmHg)	146,31 ± 20,1	147,3 ± 19,7	145,7 ± 20,3	0,235
PAD (mmHg)	81,3 ± 10,5	82,0 ± 11,0	80,9 ± 10,3	0,101

*P** valor de comparación de medias entre sexos mediante una prueba t-Student. IMC: Índice de Masa Corporal; CT: colesterol total; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Respecto a las características clínicas, el 81,5% de la población presentaba hipertensión, un 74,6% hipercolesterolemia y un 44,6% diabetes. Por sexo, las mujeres presentaron mayor prevalencia de hipertensión e hipercolesterolemia que los hombres ($p \leq 0,001$ y $p = 0,023$, respectivamente).

Respecto a la obesidad, la prevalencia se estimó en un 49,8%, presentando las mujeres mayor porcentaje de obesidad que los hombres ($p \leq 0,001$). Basándonos, al igual que en el estudio OBENUTIC, en los criterios de clasificación de la OMS según el valor del IMC, la prevalencia de individuos con normopeso fue del 9,2%, de individuos con sobrepeso fue 41% y el 49,8% restante correspondía a individuos con obesidad. Si analizamos el perímetro de cintura según los puntos de corte establecidos por la Federación Internacional de diabetes para población europea para definir la obesidad abdominal, el 82,8% de los hombres presentaban una cintura superior a 94 cm mientras que el 96,2% de las mujeres tenían un perímetro de cintura superior a 80cm.

4.4.2 Estudio de características generales de la población en relación al polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a

La Tabla 4.79 proporciona una visión general de la distribución de la población de las características demográficas, clínicas, bioquímicas y de estilo de vida de los 1007 participantes según el polimorfismo rs895819 pre-miR-27a (A>G).

La prevalencia de los genotipos fue de 53,6% AA ($n = 540$); 37,8% AG ($n = 381$) y 8,5% GG ($n = 86$), similar a la prevalencia esperada para las poblaciones europeas. Las frecuencias genotípicas se encontraban en equilibrio de Hardy–Weinberg ($p = 0,111$). La edad media no difirió entre los genotipos del polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos en el sexo, la prevalencia de DMT2, las variables relacionadas con el peso, la presión arterial, los niveles de lípidos, la glucosa en ayunas, el tabaquismo, la actividad física, la ingesta total de energía, los macronutrientes o en la adherencia a la Dieta Mediterránea, minimizando así el sesgo que estos factores pueden tener sobre la asociación entre el SNP y el consumo de alcohol.

Tabla 4.79 Características demográficas, clínicas y de estilo de vida de los participantes del estudio PREDIMED al inicio del estudio según el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 (A> G).

Variable	Total (n = 1007)	AA (n = 540)	AG (n = 381)	GG (n = 86)	p ²
Male sex: n, %	368 (36.5%)	201 (37.2%)	137 (36.0%)	30 (34.9%)	0.876
Type 2 diabetes: n, % ³	468 (46.5%)	243 (45.0%)	188 (49.3%)	37 (43.0%)	0.342
Hypertension: n, % ⁴	844 (83.8%)	451 (83.5%)	320 (84.0%)	73 (84.9%)	0.944
Dyslipidemia: n, %	769 (76.4%)	408 (75.6%)	290 (76.1%)	71 (82.6%)	0.361
Obesity: n, % ⁵	512 (50.8%)	269 (49.8%)	199 (52.2%)	44 (51.2%)	0.769
Smokers: n, %	–	–	–	–	0.504
Current	127 (12.6%)	67 (12.4%)	44 (11.5%)	16 (18.6%)	–
Former	234 (23.2%)	128 (23.7%)	88 (23.1%)	18 (20.9%)	–
Never	646 (64.2%)	345 (63.9%)	249 (65.4%)	52 (60.5%)	–
Age (years)	66.8 (0.2)	67.0 (0.3)	66.9 (0.3)	66.1 (0.7)	0.467
Weight (kg)	77.2 (0.4)	77.2 (0.5)	77.2 (0.6)	77.1 (1.4)	0.997
BMI (kg/m ²)	30.6 (0.1)	30.7 (0.2)	30.7 (0.2)	30.4 (0.5)	0.842
Waist circumference (cm)	103.0 (0.4)	103.0 (0.5)	103.6 (0.6)	102.2 (1.3)	0.553
SBP (mm Hg)	147.1 (0.7)	147.0 (0.9)	147.8 (1.1)	144.5 (2.2)	0.444
DBP (mm Hg)	82.0 (0.3)	82.1 (0.5)	82.3 (0.6)	79.5 (1.0)	0.092
Heart rate (bpm)	72.4 (0.3)	72.1 (0.4)	72.8 (0.6)	72.3 (1.1)	0.678
Total cholesterol (mg/dL)	208.1 (1.3)	208.1 (1.7)	207.6 (2.1)	210.7 (4.6)	0.806
LDL-C (mg/dL)	129.4 (1.1)	129.2 (1.5)	129.3 (1.9)	130.6 (4.0)	0.946
HDL-C (mg/dL)	52.6 (0.4)	52.7 (0.6)	52.3 (0.7)	54.0 (1.8)	0.568
Triglycerides (mg/dL)	131.5 (2.2)	133.3 (3.1)	129.6 (3.2)	129.4 (9.7)	0.674
Fasting glucose (mg/dL)	120.4 (1.3)	120.3 (1.8)	120.9 (2.0)	118.1 (3.6)	0.843
Energy intake (kcal/day)	2210 (20)	2198 (28)	2221 (31)	2238 (74)	0.780
Total fat (g/day)	95.1 (1.0)	95.5 (1.4)	94.8 (1.5)	93.7 (2.8)	0.852
Saturated fat (g/day)	25.1 (0.3)	25.1 (0.4)	25.4 (0.5)	23.7 (0.8)	0.337
MUFA (g/day)	46.4 (0.5)	46.7 (0.7)	46.1 (0.8)	46.1 (1.5)	0.812
PUFA (g/day)	15.6 (0.2)	15.7 (0.3)	15.6 (0.3)	15.2 (0.7)	0.856
Proteins (g/day)	92.8 (0.8)	92.7 (1.2)	92.6 (1.3)	93.5 (3.0)	0.962
Carbohydrates (g/day)	235.6 (2.6)	232.6 (3.5)	239.1 (4.2)	239.3 (10.9)	0.463
Adherence to the MedDiet (points) ⁶	8.4 (0.1)	8.5 (0.1)	8.4 (0.1)	8.8 (0.2)	0.246
Physical activity (METs-min/day)	169.8 (5.5)	169.6 (7.8)	173.1 (8.7)	156.3 (15.8)	0.721

Los valores son expresados en forma de media (error estándar) para las variables continuas o como (n, %) para las variables categóricas. MUFA: ácidos grasos monoinsaturados, PUFA: ácidos grasos poliinsaturados, MedDiet: Dieta Mediterránea; MET, Unidad de medida del Índice Metabólico; ² p:valor no ajustado obtenido en la prueba de ANOVA; ³: DMT2 se definió como un nivel de glucosa en sangre en ayunas de 126 mg/dL o superior en dos ocasiones, un nivel de glucosa en plasma de 2 h de 200 mg/dL o más durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa de 75 g o el uso de medicación antidiabética; ⁴: La HTA se definió como una presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o superior, una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o superior o el uso de tratamiento antihipertensivo; ⁵: La obesidad se definió como Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², ⁶: Puntuación basado en el cuestionario de 14 puntos de adherencia a la DM.

4.4.3 Asociación entre el polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a y el consumo total de alcohol

Se analizó la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a rs895819 y la ingesta total de alcohol, así como con bebidas alcohólicas en toda la población del estudio PREDIMED. Se midió la ingesta de bebidas alcohólicas (diferentes tipos de vino, cerveza y licores) mediante el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos validado (CFCA), detallado en el apartado de metodología.

Cuando se analizó la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a rs895819 con el consumo total de alcohol y las bebidas alcohólicas (Tabla 4.80), se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. El consumo promedio de alcohol para toda la población fue de 5,8±0,3 g/día. Teniendo en cuenta que la población analizada no era alcohólica, la ingesta media de bebidas alcohólicas fue relativamente baja (Pearson TA, 1996; Corella D et al, 2001; Sieri S et al, 2009; Corella D et al, 2010; Bergmann MM et al, 2013).

Tabla 4.80 Asociación del polimorfismo rs895819 en pre-miR-27a (A> G) con el consumo total de alcohol y bebidas alcohólicas en toda la población de estudio.

Alcoholic Beverage ^{2,3}	Genotypes							
	Total (n = 1007)	AA (n = 540)		AG (n = 381)		GG (n = 86)		p ^{4,5}
Total alcohol (g/day) ²	5.8 (0.3)	5.2 (4.4–6.0)	5.9 (4.8–6.9)	9.1 (5.6–12.6)	0.020			
Total alcohol (g/day) ³	–	7.4 (6.3–8.6)	8.2 (6.9–9.5)	11.0 (8.2–13.1)	0.016			
Total wine (mL/day) ²	36.8 (2.3)	34.8 (28.7–40.7)	35.7 (28.8–42.5)	54.9 (32.0–77.7)	0.036			
Total wine (mL/day) ³	–	47.8 (38.8–56.1)	49.4 (39.9–58.8)	66.4 (50.9–82.0)	0.043			
Total beer (mL/day) ²	39.9 (3.4)	35.1 (27.6–42.6)	38.8 (28.3–49.3)	75.5 (33.4–117.8)	0.041			
Total beer (mL/day) ³	–	56.7 (39.5–65.8)	56.0 (41.6–70.4)	88.2 (64.6–111.7)	0.142			
Total spirits (mL/day) ²	2.0 (0.3)	1.4 (0.8–1.9)	2.6 (0.9–3.8)	2.9 (0.9–5.0)	0.172			
Total spirits (mL/day) ³	–	3.6 (1.4–3.6)	3.7 (2.5–4.9)	4.0 (2.0–6.0)	0.073			

Valores expresados como media (y error estándar) para toda la población y como media (e intervalos de confianza del 95% (IC) para los diferentes genotipos); ²: Representa el valor de p de la asociación entre el SNP y el alcohol total/bebida alcohólica en crudo (modelo no ajustado); ³: Valor de p en la asociación entre el SNP y el alcohol total/bebida alcohólica ajustado por sexo, edad, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física y consumo total de energía.; ⁴: medias no ajustados, desviación estándar, IC del 95% para las variables no transformadas correspondientes al total de alcohol y bebidas alcohólicas en toda la población y por genotipos; ⁵: medias e IC 95% para el consumo total de alcohol y de bebidas alcohólicas por genotipo tras ajustar por variables de confusión.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo pre-miR-27a rs895819 y la ingesta total de alcohol (g/día). El consumo total de alcohol en los portadores de la variante GG fue mayor que en los otros genotipos: AA: 5,2±0,3 g/día, AG: 5,9±0,5 g/día y GG: 9,1±1,8 g/día; p=0,020. Esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa tras ajustar por edad, sexo, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física e ingesta total de energía (p=0,016).

La asociación del polimorfismo rs895819 pre-miR-27a con el consumo de alcohol fue especialmente relevante en el subgrupo de hombres bebedores (Figura 4.50). Se observó la misma tendencia en mujeres, estando al límite de la significación estadística (p=0,068) (datos no mostrados).

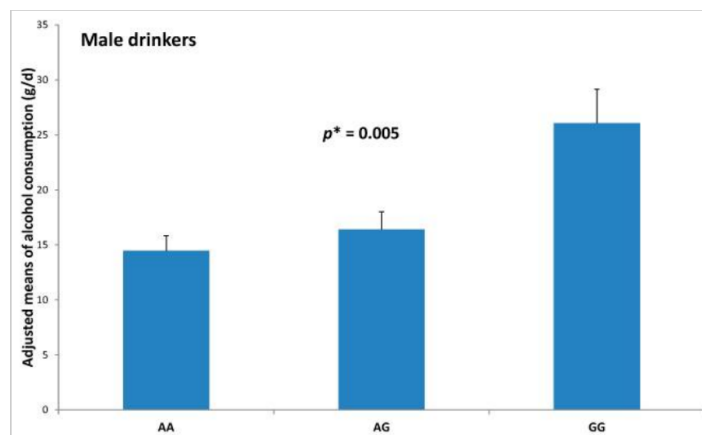


Figura 4.50 Diferencias de consumo medio de alcohol (g/día) por genotipos del polimorfismo pre-miR-27a rs895819. *: Valor p obtenido tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física e ingesta total de energía).

Al analizar el consumo de bebidas alcohólicas, se detectó un consumo más elevado de vino (tinto y blanco), cerveza y licores (whisky, vodka, ginebra, ron, licores, etc.) en los homocigotos mutados GG del polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a. Sin embargo, al ajustar por variables de confusión (edad, sexo, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física e ingesta total de energía) solo se mantuvo la significación estadística en el vino ($p = 0,043$).

Además, se analizó de forma individual el consumo de vino tinto y vino blanco con el polimorfismo rs895819, observándose una tendencia similar a la vista anteriormente, con un mayor consumo de vino tinto y blanco en los participantes GG, estando en ambos casos al límite de la significación estadística ($p=0,058$ y $p=0,063$, respectivamente).

4.4.4 Asociación entre el polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a y consumo de diferentes tipos de bebidas

Para alcanzar una mayor potencia estadística se categorizó el consumo de alcohol en tres grupos siguiendo criterios internacionales: 1) no ingesta (0 g/día); 2) ingesta moderada de alcohol ($\leq 26,4$ g/día en hombres y $\leq 13,2$ g/día en mujeres) y 3) ingesta alta ($> 26,4$ g/día en hombres y $> 13,2$ g/día en mujeres), correspondiente a una "bebida típica" (12 g de etanol)/día para las mujeres y dos bebidas/día para los hombres, es decir, superando las recomendaciones de consumo moderado

(Pearson TA, 1996; Corella D et al, 2001; Sieri S et al, 2009; Corella D et al, 2010; Bergmann MM et al, 2013). En esta población, el 55,2% de las mujeres y el 23,1% de los hombres eran no bebedores. Por el contrario, el 3,6% de las mujeres y el 14,8% de los hombres (7,5% de la población) consumieron más de la recomendación moderada específica por sexo (ingesta alta). Se halló una fuerte asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a rs895819 y el consumo de alcohol categorizado (Tabla 4.81).

Para el estudio de toda la población, el valor de p para la asociación entre el polimorfismo y las categorías de consumo de alcohol fue estadísticamente significativo ($p = 0,005$).

La prevalencia de una ingesta alta de alcohol en el total de la población fue de 17,5% en los sujetos con genotipo GG, mientras que en sujetos AA sólo fue de 5,9% ($p < 0,05$). Esta asociación se observó tanto en hombres (GG: 30,0% vs AA: 11,4%; $p = 0,024$) como en mujeres (GG: 10,7% y AA: 2,7%).

Tabla 4.81 Asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 A> G y el nivel de consumo de alcohol en el total de la población y estratificada por sexo.

Alcohol Consumption	Whole Population				Men		Women				
	Non-Drinkers (0 g/Day)	Moderate (<26.4 g/Day for Men <13.2 g/Day for Women)		High (>26.4 g/Day for Men >13.2 g/Day for Women)		Non-Drinkers + Moderate	High	Non-Drinkers + Moderate	High		
		(n = 540)	(n = 381)	(n = 86)	(n = 315)					(n = 53)	(n = 616)
p^3 polymorphism	0.005	-	-	-	-	0.024	-	-	0.010	-	-
AA: n (%)	244 (45.2%)	264 (48.9%)	32 (5.9%)	178 (88.6%)	23 (11.4%)	330 (97.3%)	9 (2.7%)				
AG: n (%)	160 (42.0%)	192 (50.4%)	29 (7.6%)	116 (84.7%)	21 (15.3%)	236 (96.7%)	8 (3.3%)				
GG: n (%)	34 (39.5%)	37 (43.0%)	15 (17.4%)	21 (70.0%)	9 (30.0%)	50 (89.3%)	6 (10.7%)				

p^3 : valor obtenido mediante un test de Chi-Cuadrado para comparar los genotipos y el consumo de alcohol en la población y en hombres y mujeres.

Posteriormente, se determinó el riesgo de ser consumidor de grandes cantidades de alcohol según el polimorfismo rs895819, obteniendo que los individuos con el genotipo GG fueron más propensos que los sujetos con el genotipo AA (OR=3,84 IC95% (1,83-8,04) $p < 0,001$) a ser grandes consumidores de alcohol, incluso tras ajustar por factores de confusión. Resultados similares fueron vistos en hombres y mujeres (Tabla.4.82).

Tabla 4.82 Asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 y el riesgo de tener una gran ingesta de alcohol en toda la población y por sexos.

Whole Population							
Polymorphism	Model 1			Model 2			
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	
AA (<i>n</i> = 540)	1.00	(reference)	–	1.00	(reference)	–	
AG (<i>n</i> = 381)	1.34	(0.79–2.29)	0.276	1.45	(0.81–2.53)	0.190	
GG (<i>n</i> = 86)	3.57	(1.79–7.16)	<0.001	3.84	(1.83–8.04)	<0.001	
Men							
Polymorphism	Model 1			Model 2			
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	
AA (<i>n</i> = 201)	1.00	(reference)	–	1.00	(reference)	–	
AG (<i>n</i> = 137)	1.40	(0.73–2.64)	0.311	1.52	(0.78–2.99)	0.220	
GG (<i>n</i> = 30)	3.01	(1.22–7.45)	0.017	3.42	(1.28–9.11)	0.014	
Women							
Polymorphism	Model 1			Model 2			
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	
AA (<i>n</i> = 339)	1.00	(reference)	–	1.00	(reference)	–	
AG (<i>n</i> = 244)	1.24	(0.47–3.27)	0.660	1.44	(0.52–3.96)	0.486	
GG (<i>n</i> = 56)	4.39	(1.50–12.87)	0.007	4.61	(1.44–14.83)	0.010	

Modelo 1: ajustado por sexo y edad; Modelo 2: ajustado por sexo, edad, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física y consumo total de energía.

4.4.5 Análisis de sensibilidad de la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a rs895819 y el consumo de alcohol

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad para estimar la magnitud de la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a rs895819 y el consumo de alcohol en subgrupos relevantes (sexo, obesidad, ADM, DMT2 e HTA), y así, analizar la homogeneidad o heterogeneidad de las asociaciones.

Para realizar este análisis, se utilizó una variable dicotómica tanto para los bebedores (alto consumo *vs* moderado/no bebedor), como para el polimorfismo (AA/AG frente a GG).

Se observó un efecto homogéneo (p de interacción $>0,05$) en la asociación entre el polimorfismo rs895819 en pre-miR-27a y el consumo de alcohol, en todas las variables analizadas. Se detectó en el caso de los obesos, una gran homogeneidad, siendo los portadores del genotipo GG los que tuvieron un mayor riesgo de ser grandes consumidores de alcohol respecto a los portadores del alelo A. Resultados similares fueron vistos en individuos no obesos (OR: 3,31; IC del 95%: 1,34-8,18, $p = 0,01$) y en obesos (OR: 3,87; IC del 95%: 1,21-12,35, $p = 0,022$).

Por el contrario, se observó una mayor heterogeneidad en los participantes con DMT2, es decir, la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a y el alto consumo de alcohol se atenuó en pacientes con DMT2 (Tabla 4.83).

Tabla 4.83 Análisis de la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 (A> G) y el riesgo de mayor ingesta de alcohol.

Variable	% Drinker High ²			Risk ³		
	AA + AG	GG	p ⁴	OR	95% CI	p ⁵
Sex						
Men (n = 368)	13.0%	30.0%	0.011	2.84	(1.12–7.17)	0.028
Women (n = 639)	2.9%	10.7%	0.003	3.79	(1.36–11.64)	0.012
p ⁶ for interaction:				0.774		
Obesity						
Non-obese (n = 495)	8.2%	21.0%	0.005	3.31	(1.34–8.18)	0.010
Obese (n = 512)	5.1%	13.6%	0.022	3.87	(1.21–12.35)	0.022
p ⁶ for interaction:				0.934		
Adherence to MedDiet						
Low < 9 (n = 511)	5.1%	17.1%	0.002	4.56	(1.71–14.34)	0.003
High ≥ 9 (n = 496)	8.2%	17.8%	0.033	2.49	(0.09–6.60)	0.069
p ⁶ for interaction:				0.546		
Diabetes						
No (n = 539)	9.0%	24.5%	0.001	3.56	(1.54–8.23)	0.003
Yes (n = 468)	3.9%	8.1%	0.221	2.06	(0.52–8.18)	0.304
p ⁶ for interaction:				0.547		
Hypertension						
No (n = 163)	8.0%	23.1%	0.103	4.59	(0.77–27.59)	0.096
Yes (n = 844)	6.4%	16.4%	0.004	3.22	(1.50–6.90)	0.003
p ⁶ for interaction:				0.818		

OR: valor de odds ratio referido a los homocigotos GG frente a los portadores del alelo A, entre paréntesis se incluye el intervalo de confianza al 95% y p-valor obtenido al calcular la OR mediante regresión logística. ²: % de individuos con alto consumo de alcohol (>26,4 g/día en hombres y >13,2 g/día en mujeres) según el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819; ³: OR de ser un alcohólico alto en comparación con no bebedor + moderado, dependiendo de la variable considerada para GG individuos versus AA + AG (modelo recesivo). ⁴: p valor no ajustado para la comparación de porcentajes; ⁵: modelo ajustado por sexo, edad, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física y consumo total de energía; ⁶: p valor para la interacción entre la variable correspondiente y el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 (recesivo) tras ajustar por variables de confusión.

4.4.6 Asociación entre otros polimorfismos en miRNAs y el consumo de alimentos

Por otra parte, se analizó en esta población de riesgo cardiovascular otros polimorfismos en genes que codifican miRNA. Para la selección de estos miRNAs nos basamos en el estudio realizado por Ghanbari M et al y se seleccionaron los polimorfismos rs2292832 en miRNA-149 y el rs11614913 en miRNA 196a2 (Ghanbari M et al, 2015). En la tabla 4.84, se describe la prevalencia en los polimorfismos en microRNAs analizados.

Tabla 4.84 Prevalencia de polimorfismos microRNAs.

	11 (%)	12 (%)	22 (%)
rs2292832 en miRNA-149	52	40,2	7,7
rs11614913 en miRNA-196a2	36,6	48,2	15,2

2: alelo menor

El polimorfismo rs2292832 en miRNA-149 se asoció de forma significativa con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados, siendo el alelo más prevalente T el que mostraba una mayor ingesta de AGP (Figura 4.51).

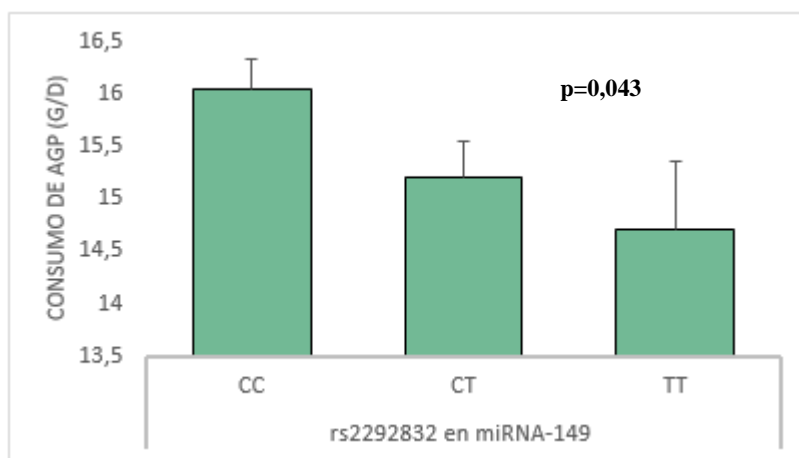


Figura 4.51 Diferencias de consumo medio de AGP (g/día) por genotipos del polimorfismo rs2292832 en miRNA-149.

Además, hallamos en el rs11614913 en miRNA 196a2 (C>T) diferencias estadísticamente significativas con el consumo de lípidos, más concretamente en los AGS y en el consumo de colesterol alimentario ($p < 0,05$).

4.4.7 Asociación entre el polimorfismo rs11614913 en miRNA 196a2 con parámetros de obesidad

Se observaron diferencias en el límite de la significación estadística respecto al polimorfismo rs11614913 en miRNA 196a2 y el perímetro de la cintura en el total de la población del estudio PREDIMED, siendo más elevado en los homocigotos TT (CC: 102±12 cm, CT: 103±12 cm y TT: 104±12 cm; $p=0,087$). Esta asociación fue mayor y alcanzó la significación estadística en el caso solamente de las mujeres (Figura 4.52). Del mismo modo, en las mujeres, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre este polimorfismo y el índice cintura-altura, cuyo valor fue mayor en el caso de la variante mutada T ($p=0,015$). Por otra parte, no se encontró asociación con el IMC.

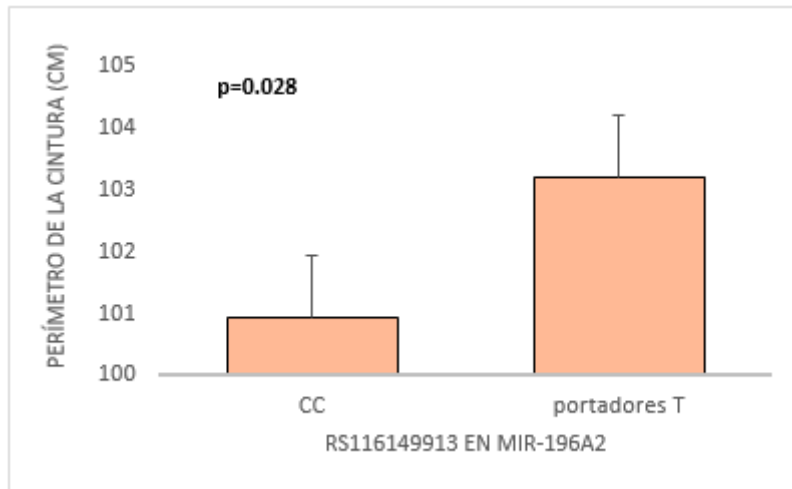


Figura 4.52 Diferencias en el perímetro de la cintura según el polimorfismo rs11614913 en miRNA 196a2.

4.5 Resultados de las estancias internacionales

A continuación, se describe un resumen de las actividades realizadas durante la estancia en el extranjero en el laboratorio del Dr Carlos Fernández-Hernando (Yale University) en el periodo de tesis doctoral. Por motivos de confidencialidad no se presentan detalles de los resultados.

Durante este periodo la doctoranda ha colaborado en todas las tareas realizadas en modelos animales de aterosclerosis (gestión, obtención, cuidado, alimentación y cría). Se determinó el genotipo de genes candidatos implicados en el metabolismo lipídico y de la glucosa mediante la extracción de ADN en ratones. Además, se estudió la agregación plaquetaria a partir de la obtención de la aorta y el arco aórtico en diferentes modelos de ratones, para analizar las diferencias según el consumo de dieta rica en grasas o *chow diet* (dieta estándar). Conjuntamente se analizó mediante tinción y análisis de microscopia de alta definición el riesgo aterosclerótico en macrófagos a nivel abdominal.

A su vez, se prestó colaboración en el trabajo en cultivos celulares provenientes de orígenes celulares diferentes; crecimiento, mantenimiento, tratamiento y congelación de diferentes cultivos de acuerdo a las necesidades de las investigaciones realizadas.

Por último, se realizó la sobreexpresión e inactivación de miRNAs en células *in vitro* mediante transfección de miRNAs, y el análisis de los microRNAs estudiados, así como el aislamiento de proteínas y RNA.

Con estos conocimientos adquiridos durante esta etapa, la doctoranda junto con el equipo de trabajo habitual, ha podido realizar el aislamiento de miRNAs de muestras de plasma sanguíneos de pacientes del estudio PREDIMED, así como obtener sus concentraciones. Debido al coste de los reactivos y a la espera de financiación, no se ha podido realizar hasta el momento, análisis de expresión de los miRNAs de interés. Por este motivo, se ha realizado en la presente tesis doctoral, el estudio de polimorfismos en microRNAs.

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por el progresivo aumento de la cantidad de grasa corporal que se produce como resultado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético (Loos RJ et al, 2003; Mishra AK et al, 2016). Este aumento de grasa corporal es fruto de la interacción entre genotipo y ambiente (Garaulet M et al, 2010; Aballay LR et al, 2013) y se relaciona con el desarrollo de otras patologías como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus o hipertensión, entre otras (Formiguera X y Cantón A et al, 2004; Chang CT, 2009). Una de las primeras hipótesis formuladas para explicar las raíces genéticas de la obesidad fue postulada a principios de la década de los años 60 por el genetista estadounidense James Neel (O’rourke RW, 2014). Éste, sugirió que la especie humana tiene una capacidad eficiente para almacenar grasa, llamándola la hipótesis del gen ahorrador. Se trataba de un mecanismo de defensa cuando las condiciones de vida de nuestros ancestros en la tierra fueron duras. De tal forma que ocurrieron dos circunstancias durante la historia del ser humano en la tierra que hicieron que la habilidad de almacenar energía como grasa se convirtiera en una característica genética negativa. Primero, la sucesión de varias hambrunas durante las cuales los individuos que genéticamente no poseían la habilidad de almacenar grasa no fueron capaces de sobrevivir. Esto hizo que la raza humana que ha sobrevivido haya sido aquella capaz de almacenar grasa, y a su vez, de desarrollar obesidad. Sin embargo, esto no se ha manifestado hasta que ha ocurrido otro hecho en la historia, la industrialización. Durante las últimas décadas, los humanos hemos construido máquinas que nos han ayudado a ahorrar energía. El resultado es que hoy en día nuestra vida diaria requiere el mínimo de gasto energético, y como consecuencia de estos dos hechos tenemos la cualificada por la OMS como la epidemia del siglo 21.

Durante las últimas décadas numerosas investigaciones han puesto de manifiesta la importancia de los factores ambientales y de la variabilidad individual en la obesidad, demostrando la existencia de una relación sinérgica entre estos determinantes (Bouchard C, 2007). De esta relación radica la importancia del

estudio de las interacciones gen*ambiente en el desarrollo de las enfermedades crónicas como la obesidad. Por este motivo, en el presente trabajo se analizó en población mediterránea general y de elevado riesgo cardiovascular los fenotipos relacionados con la obesidad y su modulación según el estilo de vida, así como la influencia de variantes genéticas en el desarrollo de la obesidad y enfermedades relacionadas, y las variaciones fenotípicas manifestadas en función de las interacciones gen*gen y gen*ambiente.

En este apartado se realiza, en primer lugar, la discusión de los resultados obtenidos con las características generales de la población general del estudio OBENUTIC, los factores ambientales o del estilo de vida, así como los genes analizados y las interacciones gen*ambiente y gen*gen obtenidas. Posteriormente, se realiza la discusión del estudio longitudinal tras 6 meses tras la temporalidad, en el que se estudia la expresión génica de una submuestra de población general del estudio OBENUTIC. Por último, se discute acerca de los resultados obtenidos de las características generales de la población de alto riesgo cardiovascular PREDIMED, así como el análisis de genes relacionados con el consumo de alimentos.

5.1 Características generales de la población en el estudio OBENUTIC

En este apartado se analizaron las características basales de los participantes del estudio OBENUTIC de población general de la Comunidad Valenciana. La muestra estudiada se caracteriza por ser una población adulta relativamente sana, de individuos de entre 18 y 80 años con una media de edad de $41,3 \pm 14,1$ años, sin diferencia entre género. Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en los rasgos característicos de obesidad, así como de enfermedades relacionadas. Los hombres mostraron mayores parámetros antropométricos, grasa visceral, glucosa, triglicéridos, tensión arterial y menores cifras de c-HDL que las mujeres, lo que coincide con lo publicado para población española. No se obtuvieron diferencias en el c-LDL y en el exceso de grasa. (Gabriel R et al, 2008).

La prevalencia de la obesidad ha aumentado de forma alarmante en las últimas décadas, tanto en países de ingresos bajos como medianos (Consenso SEEDO, 2007). No obstante, informes del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades han indicado la posibilidad de que la tasa de obesidad se estabilice

durante esta década (Landsberg L et al, 2013). La prevalencia de obesidad de la población OBENUTIC fue del 22%, mostrando diferencias por sexo. Los hombres de este estudio presentaron una mayor prevalencia de obesidad respecto a las mujeres con un 24,8% vs 20,1%. Esto probablemente se asocie a una mayor preocupación por el peso con fines estéticos de las mujeres. Estos datos fueron superiores a los observados en la población de la Comunidad Valenciana con un 14,5% de los valencianos obesos (15% hombres y 13,7% mujeres) (Conselleria de Sanitat, 2010) y en población adulta española con un 15,5%, y muy superior a la media global mundial, 13% (OMS, 2008). En la mayoría de los estudios realizados en población adulta en España, la prevalencia de obesidad es mayor en hombres y aumenta con la edad, alcanzando el nivel máximo a los 60 años de edad (Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013). Siguiendo los resultados mostrados por otros estudios en población española, obtuvimos una mayor IMC y otros parámetros asociados a la obesidad en los participantes de mayor edad.

Por otra parte, existe una relación inversa entre el nivel cultural y la prevalencia de obesidad, es decir, a menor nivel educativo, menor obesidad. En niños y adolescentes esto se ve más influenciado en niñas y depende mayoritariamente del nivel educativo de la madre (Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013; Ogden CL et al, 2014). Los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con lo establecido por otros autores, donde los obesos presentan un menor nivel educativo respecto a los no obesos. Por otra parte, respecto al nivel socioeconómico, la prevalencia de obesidad difiere según el desarrollo del país. En los países industrializados la mayor prevalencia de obesidad recae en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, mientras que en los países menos desarrollados son los individuos con un mejor estatus social, los que tienen mayores tasas de obesidad (Popkin BM et al, 2012; Malik VS et al, 2012; Knutson KL, 2012). Cambios en la disponibilidad de una mayor variedad de alimentos han sido más pronunciados en las últimas décadas, permitiendo una mayor elección de alimentos que ha promovido la sobrealimentación y el balance de energía positivo, siendo los grupos con menor nivel educativo y social, los más desfavorecidos. A esta situación se añade, el bajo precio de alimentos con un alto contenido energético y de fácil acceso, como es el caso de la comida basura (Popkin BM, 2006).

La obesidad es una enfermedad multifactorial producida por la interacción entre el ambiente y la genética (Consenso SEEDO 2007, Garaulet M et al, 2010; Aballay LR et al, 2013), que se caracteriza por el progresivo aumento de la cantidad de grasa corporal que se produce como resultado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético (Loos RJ et al, 2003; Mishra AK et al, 2016). El

sobrepeso y la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para un amplio rango de enfermedades crónicas (Huxley R et al, 2010) y es considerada con la segunda causa de mortalidad prematura y evitable por detrás del tabaco (Bray GA et al, 2016). El exceso de peso se ha asociado con un aumento de la incidencia de diversas enfermedades tales como la DMT2 (Goran MI et al, 1994, Chan JM et al, 1994), HTA (Mokdad AH et al, 2003) y dislipemias (Mokdad AH et al, 2003), enfermedades cardiovasculares (Manson JE et al, 1990; Pi-Sunyer FX, 1993; Ashton WD et al, 2001; Field AEM et al, 2001; Kannel WB et al, 2002).

En cuanto a la hipertensión arterial, ésta es considerada una de las principales causas de enfermedad cardiovascular y muerte a nivel global (Taverny G et al, 2016). La causa principal que ha producido un aumento en su incidencia es la adopción de un estilo de vida occidental (Ajay VS et al, 2005), en el que el desarrollo de la obesidad ha demostrado en numerosos estudios una asociación causal con la presión arterial elevada (Chiang BN et al 1969; Doll S et al, 2002; Wilson PW et al, 2002; Formiguera X y Cantón A, 2004; Malnick SDH y Knobler H, 2006; Kotchen TA, 2010; Dorresteijn JAN et al, 2012). En población general estudiada, encontramos que la prevalencia de HTA según los criterios de la OMS (García-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014; Subasinghe AK et al, 2016) fue de 28,6% del total. Estas cifras son menores a las observadas en población global adulta que alcanzó el 40% en 2008 (OMS, 2015), así como población de algunos países europeos y población española (35%). Sin embargo, son similares a las presentadas en países como Estados Unidos o Canadá (27%) (Banegas JR, 2005). La distribución de las personas hipertensas varía en función del desarrollo del país, siendo más prevalente en los países de bajos ingresos (Ibrahim MM y Damasceno A, 2012). Estudios previos llevados a cabo en población española indicaron que la incidencia de HTA incrementaba con el avance de la edad, especialmente en mujeres (Banegas JR, 2005; Ibrahim MM y Damasceno A, 2012), del mismo modo que lo observado en nuestra población, con más de un 69% en población mayor de 60 años de edad. Igualmente, se observó en el presente estudio un mayor número de casos de hipertensión en los participantes varones, que concuerda con lo visto en otras poblaciones. Además, son las mujeres las que muestran una mayor conciencia, cuidado y control de la enfermedad (Galdas PM et al, 2005; Chow CK et al, 2013). Por otra parte, se piensa que el progresivo envejecimiento de la población y la actual epidemia de obesidad, aumente la prevalencia de HTA a nivel mundial (Banegas JR, 2005; Lloyd-Jones DM et al, 2005).

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa debido a una resistencia a la insulina o por disfunción secretora de las células beta del páncreas (Pescador N et al, 2013; Coope A et al, 2015) y cuyos

factores de riesgo se asocian principalmente con el estilo de vida y factores genéticos (Mensah GA et al, 2004; Coope A et al, 2015). Se encontró en la población analizado una prevalencia del 4,5% según los criterios de la OMS (García-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014), cifras muy por debajo a las presentadas en nuestro país, 9,4% (OMS, 2016). La prevalencia global de DMT2 es ligeramente superior a la hallada en nuestra población, con un 6,4% de la población global. Además, detectamos diferencias por sexo, mostrando del mismo modo que con la obesidad y la HTA una mayor incidencia en el caso de los hombres (6,2% vs 3,5%). Estas diferencias por sexo también han sido vistas en población general española (OMS, 2016).

Numerosos estudios han demostrado la fuerte relación entre la concentración lipídica plasmática y el riesgo cardiovascular (Yamada M et al, 1997; Oguejiofor OC et al, 2012; Gordon B et al, 2014). Además, el nivel de lípidos influye en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas como el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina o la DMT2 (Lakka TA y Laaksonen DE, 2007; Drew BG et al, 2012; Vickers KC y Remaley AT, 2014). La prevalencia de dislipemia en el presente trabajo fue del 62,3%, sin observarse diferencias por sexo. Esta cifra es similar a la obtenida en población española en el 2006 (Vegazo O et al, 2006), pero es superior a la hallada por el estudio ENRICA entre 2008 y 2010 (50%) (Banegas JR, 2013). Además, obtuvimos una mayor incidencia que la mostrada en población europea, con un 54% (OMS, 2002). Sin embargo, la concentración de c-HDL es más elevada en nuestro país que en diferentes países europeos (Vegazo O et al, 2006).

5.2 Influencia de los factores ambientales en la obesidad y factores relacionados

5.2.1 Actividad física

La prevalencia de inactividad física de la población fue de 40,6%, siendo los hombres (49,4% vs mujeres 40,5%) los que realizan actividad física con más frecuencia y dedican más tiempo a hacer ejercicio, lo que coincide con datos reportados en la Comunidad Valenciana (Vioque J y Quiles J, 2003). Además, los obesos (47,6%) practicaban menos deporte que los no obesos (37,4%), siguiendo los resultados de otros estudios observacionales (Sánchez-Barrera MB et al, 1995; Cameron AJ et al, 2004; Vidarte-Claros J.A et al, 2015), aunque existen opiniones

contradictorias (Elizondo-Armendáriz J.J et al, 2005). Estos resultados de inactividad física en la población total, coinciden con los resultados reportados en la Encuesta de Hábitos Deportivos en España (2015) o en la Encuesta Nacional de Salud de 2011-2012 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012), con un 46,5% de la población española y muy por debajo de la media europea (60%). Sin embargo, estos datos a nivel europeo concuerdan con lo manifestado por la población estudiada respecto al trabajo sedentario. Casi un 64% de los individuos declararon tener un trabajo sedentario. Esto es debido a los cambios producidos por la industrialización y los avances en tecnología que han provocado una vida menos activa (Wee CC et al, 1999; Popkin BM et al, 2012; Malik VS et al, 2012; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013). Respecto al sedentarismo (en tiempo libre), un 33,5% de la población estudiada se declara sedentaria, coincidiendo con los datos mostrados por la Encuesta Europea de Salud en España del 2014, con un 36,68% de la población adulta (≥ 15 años) española. Este valor es el más bajo de las últimas décadas, tanto para hombres como para mujeres. La prevalencia de sedentarismo de acuerdo al género fue del 29,9% para los hombres, en comparación con el 35,7% en las mujeres, con resultados similares presentados por la encuesta nombrada anteriormente (31,08% en hombres y 42,01% en mujeres). Estas diferencias por sexo se producen en los grupos de edad extremos (15-75 años y ≥ 75 años), tal y como presenta la Encuesta Europea de Salud en España del 2014. En este trabajo, en los individuos del extremo inferior de edad 18-35 años, se detectaron diferencias en la prevalencia de sedentarismo según el sexo, siendo las mujeres las más sedentarias (mujeres: 29,1% vs hombres: 20,8%) (Sánchez-Barrera M et al, 1995). Además, se detectó un mayor riesgo de obesidad en el caso de las mujeres sedentarias, 1,9 veces más riesgo (Elizondo-Armendáriz J.J et al, 2005; Caballero C et al, 2007; Gómez-Cabello A et al, 2012; Vidarte-Claros J.A et al, 2015).

Numerosos beneficios sobre el perfil metabólico se le han atribuido a la práctica de actividad física como muestran los numerosos estudios realizados en diferentes tipos de poblaciones (Leon SA et al, 2001; Wing RR et al, 2001; Hu FB, 2003; Slentz CA et al, 2004; Gómez-Cabello A et al, 2012; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013; Rosique-Esteban N et al, 2017). El efecto beneficioso de la actividad física también se ha constatado en nuestra población, ya que los sujetos no sedentarios mostraron un menor IMC, perímetro de la cintura, % masa grasa, exceso de grasa, grasa visceral, concentración plasmática de CT, c-LDL, TG y tensión arterial diastólica, con respecto a los sedentarios. No obstante, no se observaron beneficios respecto a la concentración de glucosa entre los individuos sedentarios y no sedentarios. Sin embargo, este efecto sobre la glucemia se vio en

los participantes que manifestaron realizar algún tipo de deporte de forma regular, ratificando diversas publicaciones que asocian los niveles de glucosa y otros parámetros relacionados con la DMT2 y el ejercicio físico (Thompson PD et al, 2001; Hu FB, 2003; Weinstein AR et al, 2004).

5.2.2 Hábito tabáquico

La prevalencia de tabaquismo de nuestra población es del 23,1%, cifra que coincide con lo expuesto por el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2015), sin diferencias entre sexo y entre grupos de edad, cuestión que difiere de lo reportado por el INE y por la Encuesta Nacional de Salud 2011/2012 (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2011/2012), ya que el 27,6% de los hombres y el 18,6% de las mujeres mayores de 15 años en nuestro país son fumadores (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2011/2012). Estas diferencias se pueden deber a que la población estudiada es relativamente joven. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2011/2012, pese a que la prevalencia de hombres fumadores es mayor en todos los grupos de edad, no existen diferencias excepto en los grupos de más de 55 años de edad (Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad, 2011/2012). Entre los fumadores se ha observado una mayor prevalencia de individuos no obesos (Koster A et al, 2007; Escribano-García S et al, 2011), de manera similar a la prevalencia observada en nuestro estudio (23,0% no obesos vs 20,2% obesos). El porcentaje de la población que fuma a diario ha alcanzado el nivel más bajo de los últimos 25 años en ambos sexos (Encuesta Europea de Salud en España del 2014; INE, 2015; Harris KK et al, 2016; Lohse T et al, 2016).

En los fumadores se observó que el consumo promedio de cigarrillos fue de $10,5 \pm 7,6$ cigarrillos/día, siendo menor a lo reportado por la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana, donde el consumo medio diario fue de $15,7 \pm 10,5$ cigarrillos. Tampoco se detectó diferencias en el consumo de cigarrillos por sexo en nuestra población, pero sí por edad. En el grupo de edad de 36 a 59 años fue donde había un mayor consumo de cigarrillos ($12,2 \pm 8,2$), valor muy inferior al manifestado por la Encuesta realizada en la C. Valenciana ($19,4 \pm 12,0$) (Vioque J y Quiles J, 2003).

Respecto a la obesidad, se ha observado un menor IMC de los fumadores respecto a los no fumadores, pero sin alcanzar la significación estadística. Este efecto se ha observado en otros estudios (Lavi S et al, 2007; Harris KK et al, 2016), aunque existe controversia respecto al menor peso de los sujetos fumadores. El consumo de tabaco origina pérdida del apetito, reduciendo el consumo de comida e

incrementando el gasto energético, llevando a una pérdida de peso (Chiolero A et al, 2008; Nakhate KT et al, 2009; Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011; Seeley RJ, Martínez de Morentin PB et al, 2012; Sandoval DA, 2011; Bajaj M, 2012; Thorgeirsson TE et al, 2013). Sin embargo, los fumadores tienden a presentar otros malos hábitos de estilo de vida, ya sea una mala alimentación o menor actividad física, que conducen a un aumento de peso (Chiolero A et al, 2006). En nuestra población, se ha visto un mayor consumo de grasas totales y un menor consumo de HC, pero sin detectarse diferencias en el consumo energético total. Asimismo, los fumadores consumían menos raciones de frutas semanales y más cantidad de refrescos azucarados. Por otra parte, existió una correlación positiva entre el número de cigarrillos y el IMC, perímetro de la cintura, % Masa Grasa, grasa visceral, glucosa, es decir, a mayor número de cigarrillos, mayor nivel de los parámetros nombrados, así como una correlación inversa con el c-HDL, existiendo estudios que corroboran la relación entre estos parámetros (Canoy D et al, 2005; Chiolero A et al, 2008; Kowal B et al, 2010; Audrain-McGovern J y Benowitz NL, 2011; Lee K et al, 2015; Thorgeirsson TE et al, 2013; Harris KK et al, 2016)

Por otra parte, se observó un peor perfil lipídico en los fumadores, con mayores niveles de TG, c-LDL y menor c-HDL (Lahoz C y Mostaza JM, 2007; Chiolero A et al, 2008, Harris KK et al, 2016). El tabaco afecta directamente al metabolismo de la glucosa, induciendo el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, o dañando la función de las células β , que produciría un aumento del riesgo de DMT2 (Kowal B et al, 2010; Zhang L et al, 2011), además de presentar un efecto hipertensivo, debido a la estimulación del sistema nervioso simpático (Virdis A et al, 2010). Sin embargo, no se observó estos efectos en la población estudiada, pero se observa que muestra una clara relación con otros parámetros de riesgo cardiovascular. Además, el *Nurses' Health Study* de Harvard, ha mostrado que las personas con DMT2 tienen 3 veces más riesgo de sufrir un infarto o un accidente cerebrovascular, pero si además presentan otro factor de riesgo como el tabaquismo, el riesgo aumenta hasta 11 veces (Zhang L et al, 2011).

5.2.3 Patrón de sueño

Los resultados alcanzados en este apartado se confeccionaron a partir de preguntas obtenidas de un cuestionario cualitativo realizado a raíz de la elaboración de un grupo de discusión de individuos obesos de ambos sexos.

Del mismo modo que con la actividad física, la industrialización ha influido en el patrón de sueño de la sociedad actual, produciendo una disminución

de la calidad y el tiempo de sueño (Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Patel SR, 2009). La *National Sleep Foundation* de EEUU ha informado que la media de sueño óptimo según la población era de 7h18min y de 7-8 horas según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en USA, sin embargo, la media de horas de sueño de nuestra población fue de 6h48min, coincidiendo con datos de esta fundación en población americana (6h40min) (Morselli L et al, 2010). El porcentaje de individuos con una media de <6 horas de sueño fue del 14%, valor por encima del obtenido por Knutson KL et al (9,3%) y por debajo del obtenido por el CDC en población americana, con un 30% de los adultos (CDC, 2015). La mayor parte de la población de este estudio, 80,9% reportó dormir la cantidad de horas recomendadas de sueño óptimo. Esta cifra es superior a la alcanzada en población americana de acuerdo al CDC (CDC; 2016). Por el contrario, solo un 5,2% de la población total expone dormir más de 8 horas. Valores similares se muestran en otros estudios (Ford DE et al, 1989; CDC, 2016), aunque menor de la encontrada por otros autores en población sudamericana, 16.8% (Hara C et al, 2004). Estas diferencias pueden ser debidas a la procedencia de la población estudiada. No se detectaron diferencias por sexo ni obesidad respecto a las horas de sueño. El estatus socioeconómico puede influir en el sueño y en su calidad. En este estudio, hubo una mayor prevalencia de individuos con trabajos no cualificados con <6h de sueño nocturno y con mala calidad del sueño. Resultados similares se han visto en otros estudios, en los que un nivel socioeconómico bajo puede tener un menor ambiente de sueño favorable, así como una menor duración de éste (Lauderdale DS et al, 2006; Patel SR y Hu FB, 2008).

Respecto a la obesidad y factores relacionados, no se observaron diferencias en el peso y en otros factores asociados en población general según el número de horas de sueño, salvo en la TA sistólica, siendo mayor en los individuos que dormían <6h y \geq 8 horas. Tanto una duración corta como larga de sueño han sido asociadas con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, ECV, hipertensión y DMT2 (Ayas NT et al, 2003; Patel SR et al, 2004; Gangwisch JE et al, 2006; Williams CJ et al, 2007; Knutson KL, 2012), observando resultados en forma de U como en nuestra población. Además, estos resultados coinciden con los datos obtenidos en este trabajo respecto a los niveles lipídicos y glucemia basal. Los hombres con menor cantidad de horas de sueño nocturnas tenían mayor concentración de CT total y c-LDL, así como un mayor nivel plasmático de TG en el caso de las mujeres. Al mismo tiempo, se detectó correlaciones negativas con la glucosa y los niveles lipídicos nombrados (Williams CJ et al, 2007).

Retornando al peso, nuestros resultados coinciden con los realizados en otras investigaciones prospectivas en los que no obtuvieron asociaciones entre la

duración del sueño y el cambio en el peso corporal (Stranges S et al, 2008; Lauderdale DS et al, 2009), sin embargo, otros estudios asocian una menor cantidad de horas de sueño y un mayor aumento de peso. (López-García E et al, 2008; Watanabe M et al, 2010; Magee CA et al, 2011; Knutson KL, 2012). Además, cuando la duración del sueño era larga, se asociaba a un mayor IMC (Knutson KL, 2012). Se detectó en mujeres con menor horas de sueño, un mayor nivel de grasa visceral en comparación con las que dormían de 6 a 8 horas (Hairston KG et al, 2010). Asimismo, se observaron resultados similares en los hombres que dormían menos horas respecto al perímetro de la cintura (Patel SR, 2009). Aunque existen estudios contradictorios en los que no encontraron asociación entre el sueño y la obesidad abdominal (López García E et al, 2008).

Diversos estudios han indicado que la valoración del sueño en combinación con la duración es el mejor predictor de enfermedades relacionadas con la obesidad (Chandola T et al, 2010; Grandner MA et al, 2012). La prevalencia de sueño no reparador o mala calidad del sueño en nuestra población fue del 16,7%, similar a la reportada por Vera F et al, pero menor a la encontrada por Téllez A et al o Sierra JC et al (Vera F et al, 1999; Sierra JC et al, 2002; Téllez A et al, 2016). Estas diferencias pueden ser debidas a las diferencias en la clasificación de la calidad del sueño de cada estudio. No hubo diferencias por sexo ni por edad. Sin embargo, se encontró en mujeres una mayor prevalencia de sueño no reparador en aquellas con mayor edad (CDC, 2015). Por el contrario, la prevalencia de sueño óptimo entre los participantes obesos (33,6%) fue menor que entre los individuos con normopeso (57,8%) y sobrepeso (42,5%). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios (Jennings JR et al, 2007; Knutson KL, 2012), aunque éstos, ponen de manifiesta la posible bidireccionalidad de esta asociación. Futuros estudios serán necesarios para establecer la causa-consecuencia de esta asociación.

Se obtuvo un mayor riesgo cardiovascular en los sujetos que manifestaron presentar una mala calidad del sueño respecto a variables como la cintura, % Masa Grasa, exceso de grasa, grasa visceral, glucosa y PAD. Además, estos parámetros de interés fueron más elevados, en los individuos que reportaron tener un sueño a veces reparador, respecto a los que tuvieron habitualmente una buena calidad de sueño nocturno. Estos resultados refuerzan la afirmación de que un sueño inadecuado se asocia con enfermedades cardiometabólicas como la DMT2, HTA y ECV (Mallon L et al, 2005; Cappuccio FP et al, 2007; Hayashino Y et, 2007; Williams CJ et al, 2007; Choi KM et al, 2008; Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Stang A et al, 2008; Beihl DA et al, 2009; Vgontzas AN et al, 2009; Troxel WM et al, 2010; Knutson KL, 2012). En contraposición, otros estudios no han podido observar la relación entre el sueño y la incidencia de diabetes (Björkelund C et al,

2005) y una mayor prevalencia de HTA en los sujetos con mala calidad del sueño nocturno (Lima-Costa MF et al, 2008; Knutson KL, 2012).

Los mecanismos biológicos que subyacen estas asociaciones permanecen sin comprender totalmente (Williams CJ et al, 2007). Una de las causas que podría producir la asociación con enfermedades cardiometabólicas es la elevación de la concentración de diferentes factores de inflamación en la privación del sueño (Shearer WT et al, 2001; Meier-Ewert HK et al, 2004). Sin embargo, otros autores dirigen la causa de esta asociación cardiometabólica con una reducción de la actividad física (Dinges DF et al, 1997; Patel SR y Malhotra A, 2006) y un aumento del consumo calórico (Rechtschaffen A y Bergmann BM, 1995; Spiegel K et al, 2004 (b); Sivak M, 2006; Patel SR y Hu FB, 2008). En este estudio, se detectó una menor actividad física y una mayor prevalencia de sedentarismo entre los individuos que manifestaron tener habitualmente una mala calidad del sueño nocturno, existiendo una tendencia entre los diferentes grupos de calidad del sueño. Por el contrario, no se observó ninguna diferencia en el consumo de alimentos, tal y como también muestran otras investigaciones realizadas (Reilly JJ et al, 2005; Patel SR et al, 2006).

Esta controversia respecto al efecto del sueño puede ser debida según algunos autores, a la posibilidad de la recuperación del sueño durante una o dos noches que se producen principalmente los fines de semana (Patel SR y Hu FB, 2008; Morselli L et al, 2010). En nuestra población, no se valoró la media de horas de sueño durante los fines de semana, pero sí la hora de despertarse, observando un aumento de este horario, pasando de despertarse los días laborables a las 7h6min, a las 8h48min los sábados y 9h12min los domingos. Otra de las causas de este debate, podría ser la inexactitud de las horas de sueño por parte del individuo (Patel SR, 2009). Futuros estudios serían necesarios para evidenciar la asociación y los efectos del sueño en las enfermedades cardiometabólicas y en el estilo de vida.

5.2.4 Consumo de Alcohol

En relación al consumo de bebidas alcohólicas, la media de consumo de alcohol entre aquellos individuos que beben es de 32 g/día. Valor superior a lo obtenido en otros estudios, 10-30 g/día (Suter PM et al, 1992).

El 25,0% de nuestra población no bebía alcohol y un 40,6% tiene un consumo moderado de alcohol. Valores similares se han obtenido en la Encuesta Europea de Salud, donde el 32,68% de la población ≥ 15 años nunca bebe alcohol y

el 37% tiene un consumo moderado de alcohol, así como en otros estudios (Wang C et al, 2014). El consumo de alcohol es mayor en hombres que en mujeres, de forma similar ocurre en nuestra población de estudio (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014; O'Keefe JH et al, 2014). Además, se detectó un mayor consumo de alcohol por parte de los que habían alcanzado un mayor nivel educativo (O'Keefe JH et al, 2014 y Poppitt SD, 2015). Esto puede ser debido a que los individuos con menor nivel educativo refieren tener más consecuencias debidas al alcohol que los sujetos con mayor nivel de estudios alcanzados (Grittner U et al, 2012; Nandi A et al, 2014; Collins SE, 2016).

La bebida más consumida entre semana fue la cerveza, seguida por el vino tinto. Durante los fines de semana el consumo de estas bebidas disminuye, posiblemente sustituido por otras bebidas. Estos datos no concuerdan con lo reportado en otros estudios en población mediterránea, donde el vino tinto es la bebida más consumida. Probablemente esto es debido a que la población es más joven y tiene menor un apego al patrón mediterráneo que la población de mayor edad. Las bebidas asociadas estadísticamente a un menor riesgo cardiovascular, fueron la cerveza y el vino (Freiberg MS et al, 2004).

Actualmente, concurre una batalla entre los defensores y los detractores del consumo moderado de alcohol (Cao Y et al, 2015; Knott CS et al, 2015; Stockwell T et al, 2015; Chiva-Blanch G et al, 2015; de Gaetano G et al, 2016). Según nuestros datos, se deducen los beneficios moderados del alcohol. Los individuos con un consumo moderado de alcohol presentaron valores más óptimos de grasa corporal y CT total (Di Castelnuovo A et al, 2006; O'Keefe JH et al, 2007). En los hombres, un consumo moderado se relacionó con un aumento de c-HDL, siendo resultados similares a los encontrados en otras investigaciones (De Oliveira E Silva ER et al, 2000; Chiva-Blanch G et al, 2015; Gepner Y et al, 2015; Tresserra-Rimbau A et al, 2015). Además, encontramos un mayor riesgo en las mujeres que no consumían alcohol o que tenían un consumo elevado de alcohol respecto a diversos parámetros, como la grasa visceral, grasa corporal, concentraciones plasmáticas de glucosa y tensión arterial, siendo por tanto, un consumo moderado de alcohol beneficioso para el sexo femenino, de acuerdo a los resultados hallados. Debido a las diferencias biológicas con los hombres, las mujeres tienen un mayor riesgo para la salud cuando son grandes consumidoras de alcohol (Di Castelnuovo A et al, 2006; Wang C et al, 2014; Zheng YL et al, 2015).

Respecto a la obesidad, se vio un mayor riesgo de obesidad por parte de los individuos abstemios y consumidores moderados en ambos sexos, respecto a los grandes consumidores de alcohol. El consumo moderado de alcohol aumenta el

apetito y no disminuye la ingesta media de otros tipos de alimentos, obteniendo un aumento de peso (Tremblay A et al, 1995; Suter PM et al, 1997; Kesse E et al, 2001). Sin embargo, en nuestra muestra, el consumo energético diario de los que ingerían grandes cantidades de alcohol era mayor respecto a los otros dos grupos, sin observarse como hemos visto, un mayor IMC en los grandes consumidores. Este hecho se puede deber a un mayor gasto energético, a una sobrestimación del consumo de alcohol y de alimentos o a una mejor calidad de la dieta, ya que según nuestros resultados, éste grupo, presenta un mayor consumo de verduras y frutos secos, y menor ingesta de repostería.

5.2.4 La Dieta

La ingesta energética diaria de la población fue de 2489 kcal, observando diferencias por sexo, donde los hombres fueron los que más calorías ingirieron diariamente respecto a las mujeres y sin obtener diferencias según el estado ponderal. El consumo energético de la muestra estudiada fue inferior al obtenido por la Fundación Española de la Nutrición en 2008 con 2754 kcal/día (FEN, 2012) y al de otros estudios con un consumo medio de 2637 kcal/día (Varela-Moreiras G, 2014). Por el contrario, fue inferior a la ingesta observada por la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética de 2281,4 kcal/día en 2011 (AESAN, 2011).

Respecto al porcentaje de macronutrientes, la media de consumo de hidratos de carbono fue del 44,2%, proteínas 19,2% y 34,6% de grasas, porcentaje similar al visto por la FEN, AESAN y por Varela-Moreiras, excepto en la ingesta de grasas que fue ligeramente inferior a la de estos estudios (42%). La EFSA y la SENC recomiendan un consumo de HC del 45-60% según el grado de actividad física del individuo (SENC, 2016), estando nuestra población en el límite de las recomendaciones. Sin embargo, la OMS aconseja un consumo de HC ligeramente mayor, entre un 55-75% (OMS, 2003). Existe controversia respecto al consumo de HC y la ganancia de peso. La EFSA señala que una mayor ingesta de HC se asocia con menor riesgo de ganancia de peso a largo plazo (FESNAD-SEEDO, 2011). En nuestra población, el consumo de HC por parte de los individuos obesos fue mayor, así como el consumo de proteínas, respecto a los no obesos. La ingesta más segura de consumo de proteínas se encuentra entre el 15-20% de la ingesta total (Hernández-Alonso P et al, 2016), siendo así su consumo en la población estudiada. De acuerdo a las recomendaciones de la OMS, el consumo de grasa total debe oscilar entre el 20 y el 35% (SENC, 2016), sin embargo, el contenido en grasa

de la DM oscila entre el 40% de la ingesta total (García-Fernández, 2014), estando el valor de consumo media de la muestra más cerca de este valor.

En cuanto a la ingesta de alimentos, tras el estudio de la frecuencia de consumo, se establecieron los patrones de consumo alimentario comparando con las recomendaciones realizadas por la SENC del 2016. El global de la población tuvo una ingesta adecuada de frutas y verduras consumiendo una media de 5 raciones/día, así como una ingesta de pescados y marismos (5 raciones/semana), carnes blancas (3 raciones/semana) y legumbres (2 raciones/semana). Por el contrario, hubo un consumo excesivo semanal de carnes rojas (8 raciones/semana), refrescos azucarados (2 raciones/día) y repostería (9 raciones/semana), ya que la recomendación de consumo de estos alimentos debe ser ocasional. Al mismo tiempo, la ingesta de cereales fue baja (2,3 raciones/día), ya que la SENC recomienda un consumo de cereales de 3-5 raciones según el nivel de actividad física y principalmente en forma integral. Pese a que el consumo de frutos secos fue de 3,2 raciones/semana, las recomendaciones sugieren consumirlos diariamente (SENC, 2016).

Existen diferencias de consumo de grupos de alimentos por sexo. Los hombres consumen más alimentos energéticos, como frutos secos, cereales, embutidos y huevos, y las mujeres alimentos considerados de bajo contenido calórico, como son las frutas y verduras y los lácteos. En este estudio no se distinguió el consumo de los lácteos desnatados y enteros. Los resultados coinciden con los expuestos por la Encuesta Europea de la Salud del 2015.

Además, se observó que los individuos con estilo de vida menos saludable, fumadores y sedentarios también tuvieron una dieta de menos calidad, coincidiendo con lo visto en otras investigaciones. Factores de estilo de vida desfavorables es probable que ocurran de forma coincidente (Hu FB, 2003; Chiolero A et al, 2008; Lohse T et al, 2016). En este trabajo, los fumadores consumían menos fruta y más refrescos azucarados, y los sujetos que no practicaban actividad física tuvieron una menor ingesta de legumbres y de frutos secos, así como mayor consumo de refrescos azucarados.

Al mismo tiempo, la población de menor edad presenta una dieta de peor calidad nutricional, con un mayor consumo semanal de embutidos, repostería, cereales, así como una menor ingesta de pescado, frutas, verduras y frutos secos, respecto a la población más mayor. Estas diferencias encontradas concuerdan con lo visto en población universitaria (Ortiz RM et al, 2012; Sánchez Socarrás V, Aguilar Martínez A, 2015), que aleja a la población española joven del patrón mediterráneo. Esta disminución en la adherencia a la DM ocurre debido

principalmente, a la occidentalización de la sociedad (García-Fernández E et al, 2014; Sánchez-Socarrás V y Aguilar-Martínez A, 2015), aproximándose a modelos dietético de países que buscan a su vez, aproximarse al patrón saludable de la Dieta Mediterránea (Varela-Moreiras G, 2014).

Con relación a la adherencia a la DM, la mayor prevalencia de individuos obtuvo una puntuación comprendida entre 7-10 puntos sobre un total de 14. La prevalencia de individuos que consumen una dieta con bajo grado de adherencia a la DM fue del 45,6%, ya que se realizó un punto de corte en la media del total de puntos obtenidos en el cuestionario de adherencia a la DM para clasificar a los participantes según una baja o alta adherencia a la Dieta Mediterránea. No se detectaron diferencias entre hombres y mujeres con respecto a la adherencia a la DM, en cambio, si se observó que los no obesos presentaron mayor grado de ADM, probablemente, por las indicaciones nutricionales para seguir un plan de alimentación adecuado.

El patrón de DM reúne una proporción adecuada de macronutrientes (García-Fernández E et al, 2014) y es rica en AGM y AGP y baja en AGS y grasas trans (Estruch R et al, 2013; Ros E et al, 2014; Guasch-Ferré M et al, 2015). En este trabajo no se detectaron diferencias respecto a la cantidad de ácidos grasos, probablemente debido al uso mayoritario de aceite de oliva virgen en nuestro país, pero sí en la proporción de proteínas y total de grasas.

Paralelamente, se detectó que los individuos con una alta adherencia a la DM presentaban menor IMC, perímetro de la cintura, % grasa corporal y un menor riesgo de obesidad. A pesar de existir resultados contradictorios en la literatura científica sobre el efecto de la DM en la obesidad (Trichopoulou A et al, 2005; Romaguera D et al, 2009; García-Fernández E et al, 2014), cada vez son más crecientes las investigaciones que avalan el beneficio de una alimentación tipo mediterránea en la obesidad (Schröder H et al, 2004; Shai I et al. 2008; Esposito K et al, 2009 (a); Beunza JJ et al, 2010; Elhayany A et al, 2010; Bulló M et al, 2011). Conjuntamente, los individuos con alta adherencia a la DM también presentaron menores niveles de TG y mayores de c-HDL, resultados que también se han observado en otros estudios (Estruch R et al, 2006; Esposito K et al, 2009 (a); Elhayany A et al, 2010; Ros E et al, 2014). Además, el estudio PREDIMED demostró que una intervención dietética sin restricción calórica suplemente con AOVE o frutos secos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares, así como una reversión del Síndrome Metabólico y sus componentes (Salas-Salvadó J et al, 2011; Estruch R et al, 2013; Sleiman D et al, 2015; Salas-Salvadó J et al, 2016).

5.3 Preferencias alimentarias y percepción de sabores con la obesidad y otros factores relacionados

5.3.1 Preferencias alimentarias

La elección de los alimentos está determinada por diferentes factores y uno de ellos es la preferencia alimentaria (Montero-Bravo et al, 2006). Al mismo tiempo, la percepción de un sabor influye en la conducta alimentaria, determinando además las preferencias por los alimentos (Dotson CD et al, 2008; Dotson CD et al, 2010). Se detectaron diferencias significativas en las preferencias alimentarias entre hombres y mujeres. Los hombres preferían los alimentos con mayor densidad energética, mientras que las mujeres lo hacían respecto a los de bajo aporte calórico. Algunos de los alimentos preferidos por las mujeres son frutas, verduras, lácteos desnatados y carnes blancas. Resultados similares se han observado en otros estudios con población más joven. El hecho de que los hombres prefirieran alimentos más energéticos puede ser debido a que sus requerimientos energéticos son mayores que los de las mujeres. Además, la presión social ejercida sobre las mujeres en relación con su estética corporal, podría ser otro factor importante en la elección de las preferencias alimentarias (Rufino-Rivas P et al, 2007; Franchi M, 2012). Posteriormente, se comprobó si las preferencias tenían correlación con el consumo de alimentos, y se vio un aumento del consumo cuando la preferencia era mayor en la preferencia por leche, tanto entera como desnatada, yogurt entero y desnatado, carnes rojas, huevos, aves, pescados blancos y azules, embutidos, cereales, legumbres, frutas, verduras, frutos secos, dulce, chocolate y azúcar. Una mayor preferencia por determinados alimentos provoca que aumente su consumo (Pepino MY et al, 2012).

En relación con las preferencias por los distintos sabores, se observó que las mujeres tenían una mayor preferencia por el amargo, el picante y el ácido que los hombres, sin diferencias entre el dulce y salado. Diferencias en la sensibilidad a la percepción de los sabores, influiría en la aceptación de los alimentos. Se cree que los catadores a un sabor, rechazan y evitan abiertamente alimentos con fuerte sabor, mientras que los no catadores preferirían consumir alimentos característicos del sabor determinado (Genick UK et al, 2011). En este trabajo, se vio que los sujetos que más percibían el sabor salado, fueron los que preferían en menor grado los alimentos salados.

5.3.2 Percepción de los sabores

El sistema gustativo permite reconocer y evaluar estímulos externos que entran en el organismo mediante la alimentación (Loper HB et al, 2015). El sentido del gusto está relacionado con la salud a partir de la selección y las preferencias de los alimentos (García-Bailo B et al, 2009; Genick UK et al, 2011; Fischer ME et al, 2014; Robino A; 2015).

En el presente trabajo se observaron correlaciones fuertes entre la variable multisabor (cálculo de la puntuación de percepción de los sabores), así como con la percepción de los sabores individualmente, y la puntuación del resto de sabores. Estos datos coinciden con los observados por otros autores que reportaron que los participantes que percibían más el sabor amargo, distinguieron de manera más intensa el resto de sabores (Yeomans MR et al, 2007; Ooi SX et al, 2010).

5.3.2.1 Percepción del sabor amargo y consumo de alimentos y su asociación con la obesidad y factores relacionados

El estudio de la sensibilidad al sabor amargo ha sido el más investigado y se analiza a partir de la sensibilidad al gusto por los compuestos sintéticos feniltiocarbamida (PTC) y propiltiouracil-6-n (PROP) (García-Bailo B et al, 2009; Dotson CD et al, 2010), siendo ésta percepción, una habilidad heredada (Fox AL, 1932). Aproximadamente el 75% de la población son catalogadas como catadoras, mientras que el resto de la población necesita una concentración muy alta para detectarlo (Guo SW y Reed DR, 2001; Colares-Bento FCJ et al, 2012; Loper HB et al, 2015). En población caucásica europea se clasifica a la población en 30% no catadores, 45% medio catadores y 25% supercatadores (Barbarossa IT et al, 2015). La prevalencia de supercatadores detectados en nuestra población coincide con la determinada en la bibliografía para población europea (22,5% para PTC y 22,1% para PROP). Sin embargo, la cantidad de individuos no catadores fue mayor y la de catadores medios menor de lo reportado. Es difícil establecer porcentajes, ya que pueden variar con el sexo, la edad, raza, etc., Además, los métodos utilizados para medir la percepción al sabor amargo varían entre estudios (Tepper BJ et al, 2001)

El género y la edad pueden influir en la percepción del sabor amargo (Drewnowski A et al, 2001; EI-Sohemy A et al, 2007). Las mujeres analizadas perciben con más sensibilidad el sabor amargo, es decir perciben en mayor grado este sabor. El 25,5% de las mujeres son supercatadoras para el PTC y el 26,1% para el PROP, mientras que el 17,8% y 15,8% respectivamente de los hombres se clasifican como supercatadores. Estos datos coinciden con lo reportado por otros

autores (Whissell-Buechy D et al, 1989; Goldstein G et al, 2007; Yeomans MR et al, 2007). Este hecho puede ser debido a la mayor cantidad de papilas fungiformes presentes en las mujeres (Garcia-Bailo B et al, 2009; Hoppu U et al, 2014), aunque existen opiniones contrarias (Feeney EL et al, 2014). Además, los jóvenes son los que más perciben el sabor amargo en la población estudiada, debido a que la sensibilidad al sabor amargo disminuye con la edad (Drewnowski A et al, 2001; EI-Sohemy A et al, 2007). Otro de los factores que influye en la percepción del sabor amargo, relacionado además, con el número de cigarrillos (Khukhunaishvili R et al, 2016). En este estudio, los fumadores fueron los que menos percibieron el sabor amargo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Esto puede ser debido a que no se tuvo en cuenta la cantidad de cigarrillos consumidos habitualmente.

Igualmente, se vio que los sujetos con obesidad presentaron una menor percepción al sabor amargo, sin embargo, al realizar un análisis multivariante se perdió esta asociación. Existen pocos estudios que hayan examinado como afecta la percepción del sabor amargo al IMC, mostrando resultados contradictorios. Algunas investigaciones muestran una relación entre el IMC y el estado catador, otros encontraron una fuerte asociación entre individuos con un mayor estado ponderal y los no catadores (Sacerdote C et al, 2007; Lumeng JC et al, 2008; Ooi SX et al, 2010; Pirastu N et al, 2012), así como ninguna asociación entre estos factores (Ooi SX et al, 2010).

Los participantes que percibieron más el sabor amargo, distinguieron de manera más intensa el resto de sabores, coincidiendo con lo expuesto por otros autores (Yeomans MR et al, 2007). Sin embargo, existen discrepancias respecto a esta aserción (Fischer ME et al, 2014). Yeomans et al declararon que los catadores al sabor amargo eran más proclives a rechazar el sabor dulce y las grasas, debido a la mayor percepción por éstos (Yeomans MR et al, 2007; Ooi SX et al, 2010). No obstante, solo se detectó una menor preferencia por algún alimento graso en los individuos catalogados como supercatadores.

Los individuos supercatadores para el sabor amargo consumían menos alimentos categorizados como amargos que los no catadores y catadores moderados. Presentaron una menor ingesta de bebidas amargas (vino tinto, cerveza, café con azúcar), verduras típicas amargas como lechuga, escarola, alcachofas o espárragos, así como aceite de girasol. Estos resultados concuerdan con afirmaciones obtenidas por otras investigaciones, en la que se alega que los alimentos amargos son rechazados por individuos con alta sensibilidad (Bartoshuk LM et al, 2006; Dinehart ME et al, 2006, Tepper BJ et al, 2008 (a); Garcia-Bailo B

et al, 2009; Eny KM et al, 2010; Ooi SX et al, 2010, Colares-Bento FC et al, 2012; Fischer ME et al, 2014). Por el contrario, existen estudios que contradicen esta afirmación (Delwiche JF et al, 2001; Lim J et al, 2008). Los alimentos consumidos en menor grado por los catadores, presentan compuestos fitoquímicos que protegen contra numerosas enfermedades crónicas, pudiendo tener consecuencias sobre la salud de los individuos sensibles al sabor amargo (Garcia-Bailo B et al, 2009). Además, los supercatadores utilizarían la adición de grasas, azúcares y sal para suprimir el sabor amargo, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad y cáncer. Asimismo, los no catadores presentan un rango más extenso de consumo de alimentos (El-Sohemy A et al, 2007; Colares-Bento FC et al, 2012), tal y como se ha visto en este estudio al presentar los no catadores una mayor adherencia a la DM. Sin embargo, discrepando con la bibliografía que apoya la relación entre el estado supercatador y los FRCV, y coincidiendo con otros autores (Drewnowski A et al, 2007, Feeney E et al, 2011), detectamos en nuestra población un mejor perfil cardiometabólico de los supercatadores al realizar los análisis en crudo, pero no obstante, al realizar análisis multivariantes no se observó ninguna diferencia entre el grado de percepción del sabor y la obesidad y otros factores relacionados. Estos resultados se podrían atribuir a otros factores que afectan el comportamiento alimentario y el perfil cardiometabólico, tales como patrones de restricción dietética (Tepper BJ et al, 2002), así como factores culturales, sociales o educacionales.

5.3.2.2 Percepción del sabor dulce y consumo de alimentos y su asociación con la obesidad y factores relacionados

Al contrario que la percepción del sabor amargo, el sabor dulce es percibido como placentero. Probablemente refleje una adaptación evolutiva frente a la escasez de alimentos para seleccionar aquellos con alto contenido energético. Sin embargo, actualmente, debido a la gran disponibilidad de alimentos en los países occidentales, este hecho puede ser una desventaja (Keskitalo K et al, 2007; Garcia-Bailo B et al, 2009). Aproximadamente, el 25% de la población estudiada son clasificados como catadores, mientras que el 75% serían no catadores para el sabor dulce. El porcentaje de mujeres catadoras es mayor que el de hombres, al igual que en el sabor amargo. Además, los más jóvenes son los que más perciben la dulzura de los alimentos (Drewnowski A et al, 2001; El-Sohemy A et al, 2007). Por el contrario, no se observó diferencias en la percepción del sabor dulce según el estado ponderal, coincidiendo con lo obtenido en otros estudios (Grinker J, 1978, Dias AG et al, 2015), aunque existen estudios que lo relacionan (Bartoshuk LM et al, 2006; Eny KM et al, 2010).

Pocos estudios se han centrado en evaluar la percepción de este sabor y el consumo de alimento. Los sujetos no catadores de nuestra población tienen una mayor ingesta de refrescos azucarados coincidiendo con la hipótesis de Sartor F et al, en la que una menor sensibilidad al dulzor se asocia con un mayor consumo de azúcar adicional (Sartor F et al, 2011). Esta necesidad de adicionar sustancias dulces en los no catadores, podría incrementar el consumo de kcal tal y como vimos en los hombres no catadores de este estudio. Sin embargo, se encontraron resultados opuestos en mujeres. Corroborando los resultados obtenidos, se detectó que las mujeres no catadores consumieron más mermelada, miel y flanes. Igualmente, las mujeres catadoras también tuvieron un mayor consumo de alimentos dulces, como magdalenas y croissants o frutas en almíbar. Este mayor consumo por parte de las catadoras podría ser por el sabor agradable de estos alimentos.

Con relación a la obesidad y factores relacionados, en nuestra población se observó en los catadores del sabor dulce un menor peso corporal, perímetro de la cintura y grasa visceral que se podría deber a un menor consumo de alimentos característicos dulces y energéticos, sin embargo, hasta el momento no existen estudios que hayan analizado la influencia de la percepción del sabor dulce sobre los fenotipos intermedios de enfermedad cardiovascular.

5.3.2.3 Percepción del sabor salado y consumo de alimentos y su asociación con la obesidad y factores relacionados

Existen numerosos cationes que producen respuestas de sabor salado, pero es el cloruro sódico la fuente más abundante en la dieta de este sabor (Roper SA, 2007). La variabilidad en la percepción del sabor salado se ha estudiado durante décadas, aunque el mecanismo molecular de percepción de este sabor permanece desconocido (García-Bailo B et al, 2009). Aunque la percepción del sabor salado puede indicar un componente hereditario, la exposición ambiental al NaCl probablemente influya de manera importante en la variabilidad observada en la percepción de este sabor (Keskitalo K et al, 2007). El 22% de la población estudiada se clasificó como no catadora para el sabor salado, mientras que un 26% fue supercatadora. El resto se catalogó como catadores medios.

En nuestro estudio, el sabor salado fue más percibido por las mujeres (Drewnowski A et al, 2001; El-Sohemy A et al, 2007), así como por los individuos más jóvenes (Suchecka W et al, 2012). Igualmente, se observó diferencias en la percepción del sabor salado según el hábito tabáquico. Los fumadores perciben

menos este sabor, coincidiendo con lo obtenido en otros estudios realizados (Mullings EL et al, 2010).

En relación a la obesidad, las personas obesas perciben las sustancias saladas con menor intensidad que los individuos con normopeso, reflejando posiblemente un mayor consumo de sal en la dieta (Donaldson LF et al, 2009; Sartor F et al, 2011). En la población estudiada se vio que los obesos tenían una menor percepción del sabor salado. Aunque este grupo tuvo un mayor consumo de sal, no fue significativo al comparar con los no obesos. Asimismo, se detectó una mayor ingesta de sal en los catadores moderados. Estos resultados no concuerdan con lo obtenido en otros estudios, donde un mayor consumo de sal comporta una menor puntuación en la intensidad de percepción del sabor salado (Sartor F et al, 2011). Sin embargo, sí que se obtuvo una correlación inversa entre la percepción del sabor salado y la preferencia por este sabor. Las diferencias en los resultados obtenidos se pueden deber a la falta de estandarización en la categorización de la intensidad percibida y a la exposición desconocida de sal debido al enmascaramiento en la adición de NaCl en muchos alimentos consumidos de forma habitual.

Por otra parte, existe controversia respecto a la pérdida de percepción del sabor salado en personas diabéticas. Mientras algunas investigaciones mantienen esta afirmación (Hardy SL et al 1981, Le Floch JP et al, 1989), otros sostienen que la percepción por el salado no se encuentra afectada en diabéticos (Tepper BJ et al, 1999). Nuestros resultados apoyan la afirmación de una posible pérdida de percepción del sabor salado en DMT2. Estos resultados podrían estar vinculados a los obtenidos en la obesidad.

En cuanto a fenotipos intermedios de ECV, no existen hasta el momento estudios que hayan relacionado la percepción del sabor salado con estos parámetros. Aunque como hemos visto anteriormente, los individuos con obesidad y diabetes percibían en menor grado el sabor salado pudiendo consumir más energía en la dieta proveniente de alimentos salados (Cox DN et al, 1999). Esta afirmación se relaciona con los resultados obtenidos en esta población, ya que los no catadores al sabor salado fueron los que tuvieron un peor perfil cardiometabólico, con un mayor IMC, perímetro de la cintura, grasa visceral y TA diastólica. Más estudios son necesarios para entender la influencia de la percepción de los sabores en la obesidad y factores asociados, sobre todo en la relación entre la percepción del sabor salado, el consumo de sal y la tensión arterial.

5.3.2.4 Percepción del sabor ácido y consumo de alimentos y su asociación con la obesidad y factores relacionados

Del mismo modo que el sabor amargo, la percepción del sabor ácido es rechazado por la mayoría de los mamíferos pudiendo ayudar a prevenir el consumo de alimentos en mal estado o servir como indicador de la madurez de la fruta (Lindemann B, 2001; García-Bailo B et al, 2009). El 18,5% de la población estudiada se clasificó como no catador al sabor ácido, mientras que los supercatadores fueron el 28% del total, existiendo diferencias por sexo. Las mujeres que perciben fuertemente el sabor ácido en nuestra población son un 33%, mientras que los hombres supercatadores no alcanzan el 20%. Además de existir diferencias por sexo, también se observó diferencias según la edad, siendo los más mayores los que menos percibían este sabor (Drewnowski A et al, 2001; El-Sohemy A et al, 2007), así como una menor sensibilidad por parte de los pacientes con obesidad. Además, se detectó una relación inversa entre el consumo de número de cigarrillos y la percepción al sabor ácido, coincidiendo con los resultados obtenidos respecto al sabor salado (Mullings EL et al, 2010). Por otra parte, se observó una mayor preferencia por el sabor amargo en los hombres catadores moderados.

En relación con el consumo de alimentos, se vio un mayor consumo en los catadores al sabor ácido de alimentos ligeramente ácidos como el tomate o la salsa de tomate, así como por las legumbres, y un menor consumo de alimentos fuertemente ácidos como los cítricos. Estos resultados son apoyados por otros autores que manifiestan como los alimentos ligeramente ácidos son apetecibles para muchos animales (Kim UK et al, 2004), mientras que los fuertemente ácidos son rechazados (Lindemann B, 2001; García-Bailo B et al, 2009). Además, el mayor consumo de alimentos originariamente ácidos puede ser debido a que son aderezados con otros ingredientes enmascarando su sabor original.

La variación en la percepción del sabor ácido se debe en un 50% al factor genético (Wise PM et al, 2007). Han sido propuestos dos receptores potenciales transitorios de los canales iónicos en la percepción del sabor ácido, y estos son el PKD2L1 y PKD1L3 (Huang AL et al, 2006; Ishimaru et al, 2006; López-Jimenez ND et al, 2006). Sin embargo, poco es conocido acerca de las variaciones interindividuales y la percepción al sabor ácido (García-Bailo B et al, 2009). Por este motivo, se estudió las diferencias fenotípicas de la percepción del sabor ácido en la obesidad y factores relacionados. Siguiendo el patrón de los resultados anteriores, se detectó un mejor perfil cardiometabólico en los supercatadores al sabor cítrico, presentando un menor peso, perímetro de la cintura, glucosa, c-HDL,

TG y TA. Sin embargo, tras ajustar por factores de confusión se perdió la significación, siendo la edad y el sexo los mayores influyentes. Así pues, son necesarios más estudios que evalúen los mecanismos por los que la percepción a los distintos sabores contribuye al consumo de alimentos, así como a la obesidad y factores relacionados.

5.3.2.5 Percepción del sabor umami y consumo de alimentos y su asociación con la obesidad y factores relacionados

El término sabor umami es traducido como el sabor sabroso de la carne o la sopa (Kim UK et al, 2014), y la sustancia que lo provoca es un aminoácido no esencial, el L-glutamato, que se encuentra en proteínas y en otros alimentos (Bachmanov AA et al, 2009; Chen QY et al, 2009). Los humanos difieren en la percepción del sabor umami, sugiriendo la existencia de variantes genéticas. El heterómero formador por T1R1 y T1R3 funciona como receptor del sabor umami en humanos. Sin embargo, poco es sabido sobre la relación entre diferentes polimorfismos en estos genes y la percepción al sabor umami. El 50,9% de los participantes fueron no catadores para el sabor umami, mientras que un 15,2% de ellos fue sensible a este sabor, sin detectarse diferencias por sexo. Sin embargo, se vio que los sujetos más jóvenes (Drewnowski A et al, 2001; El-Sohemy A et al, 2007) y los que no presentaban obesidad perciben en mayor grado el sabor umami. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otro estudio en el que el umbral de detección del sabor umami en mujeres obesas fue mayor. Sin embargo, la habilidad para discriminarlo de la sal fue similar a la de los sujetos con normopeso (Kim UK et al, 2004; Pepino MY et al, 2010).

Se ha hipotetizado que las personas catadoras para el sabor umami tendrían una mayor tendencia a ingerir menos grasa y serían más delgadas que las no catadoras para este sabor (Kim UK et al, 2014). Sin embargo, en este trabajo no se vio ninguna diferencia respecto al consumo de alimentos. En cambio, se detectó en un primer estudio de análisis crudos, menores valores en los supercatadores respecto al IMC, perímetro de la cintura, masa grasa y grasa visceral. Aunque al realizar análisis multivariantes se quedó en el límite de la significación estadística las diferencias en el nivel de grasa visceral. Debido a la importancia de los alimentos con sabor umami y a su contenido energético, proteico y graso, sería necesario realizar más estudios que valoren la percepción y el consumo con la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular.

5.4 Polimorfismos genéticos en receptores de los sabores

Variaciones genéticas en los receptores del sabor pueden influir en la sensibilidad individual producida por los componentes de los alimentos como el ácido, salado, dulce o amargo (Yeomans MR et al, 2007; Dotson CD et al, 2010; Colares-Bento FC et al, 2012; Hoppu U et, 2014), variando el umbral de detección entre los individuos (Genick UK et al, 2011).

5.4.1. Estudio genético del sabor amargo

Las diferencias en la percepción del sabor amargo son debidas a los polimorfismos presentes en el gen TAS2R (Mennella JA et al, 2010). Para el estudio genético del sabor amargo se analizó el polimorfismo P49A del gen del receptor del sabor amargo *TAS2R38*. La frecuencia alélica obtenida para el polimorfismo estudiado fue similar a las de otras poblaciones europeas; genotipo GG (32%), GC (48,3%) y CC (19,7%) (Mennella JA et al, 2005; Pawellek I et al, 2016). Las frecuencias genotípicas GG fue menor en poblaciones asiáticas que en caucásicos (Khataan NH et al, 2009).

Hasta el momento, al examinar en la bibliografía la relación entre el genotipo y la percepción al sabor amargo (PROP/PTC), nos informa principalmente de tres polimorfismos presentes en el gen *TAS2R38*, que dan lugar a variaciones catadoras, nombrados PAV o catadoras (prolina, alanina e valina) y AVI o no catadora (alanina, valina e isoleucina). En este trabajo, como se ha dicho anteriormente, se estudió el polimorfismo P49A, en el que los individuos con el genotipo 49P o CC mostraron una mayor puntuación para el PTC y el PROP en todas las disoluciones, siendo definidos como catadores. Estos resultados coinciden con los descritos en la bibliografía (Khataan NH et al, 2009; Genick UK et al, 2011). Como se ha visto anteriormente, la sensibilidad al sabor amargo disminuye con la edad (Drewnowski A et al, 2001; El-Soheymy A et al, 2007), pero el efecto del factor genético para la percepción del sabor amargo continúa siendo significativo en nuestra población al analizar por sexo y edad.

Además, miembros de la familia *TAS2R* son expresados en la mucosa intestinal, implicados en el metabolismo glucídico (Bachmanov AA et al, 2007; Janssen S et al, 2014; Keller M et al, 2013), pudiendo mediar en la respuesta a los componentes del sabor dulce (Dotson CD et al, 2010). Al contrario que en algunos estudios, donde los supercatadores para el PROP perciben con mayor intensidad soluciones de sacarosa, rechazando estos alimentos (Yeomans MR et al, 2007; Ooi

SX et al, 2010), en esta población se vio que los individuos portadores del genotipo no catador GG fueron los que perciben en mayor grado el sabor dulce. Estos datos coinciden con los obtenidos en otras investigaciones (Fischer ME et al, 2014; Hoppu U et al, 2014). Un estudio realizado por Mannella et al, detectó solo en población infantil, que los portadores del alelo catador prefirieron concentraciones significativas más altas de azúcar que los niños GG (Mannella JA et al, 2005). Estas diferencias en la preferencia del sabor dulce pueden ser debido a una mayor percepción por parte de los portadores del genotipo no catador GG, los cuales rechazan los alimentos dulces. Sin embargo, estos datos obtenidos por Mannella et al, no se observó en población adulta, sugiriendo que la influencia cultural y las experiencias individuales pueden superar el efecto del genotipo en la preferencia por el dulce. Acorde con esta afirmación, pero en referencia a las preferencias por los alimentos amargos, son los resultados obtenidos respecto a los hombres y mujeres en nuestra población. Las mujeres portadoras del genotipo no catadores fueron las que tuvieron una mayor preferencia por las crucíferas, sin embargo, en hombres, fueron los portadores del genotipo catador CC los que obtuvieron una mayor calificación por la preferencia por este tipo de alimentos, así como para otros (alcachofas, espinacas o acelgas). Son necesarias más investigaciones para obtener más información acerca de la influencia genética en la percepción de los sabores.

Numerosos autores han reportado que una mayor sensibilidad al sabor amargo, produce un rechazo por los alimentos ricos en compuestos fitoquímicos (García-Bailo B et al, 2009) como el brócoli, coles, escarola, soja, té, etc., que además, son ricos en fibra, vitaminas y bajos en calorías (Bartoshuk LM et al, 2006; Dinehart ME et al, 2006, Tepper BJ et al, 2008 (a); Garcia-Bailo B et al, 2009; Eny KM et al, 2010; Ooi SX et al, 2010, Colares-Bento FC et al, 2012; Fischer ME et al, 2014). Los supercatadores disminuyen su consumo y fomentan la ingesta de grasas y azúcares, aumentando el riesgo de ECV, obesidad y cáncer (El-Sohemy A et al, 2007; Colares-Bento FC et al, 2012). En la población estudiada se obtuvieron resultados contradictorios. Los portadores del genotipo no catador tuvieron un mayor consumo de una bebida típica amarga como la tónica, continuando con los enunciados vistos anteriormente. Sin embargo, los portadores del genotipo catador tuvieron un mayor consumo de café sin azúcar. Asimismo, se obtuvo una mayor ingesta en hombres supercatadores de bebidas amargas adicionadas con azúcar, siguiendo los resultados obtenidos en otros estudios (Ly A y Drewnowski A, 2001). Uno de las posibles explicaciones a las no diferencias de consumo de alimentos típicamente amargos, como la gran variedad de verduras

existentes, es el posible aderezo de éstos con grasas, azúcar o sal para suprimir el sabor amargo.

En cuanto al contenido energético y a la composición nutricional de la dieta de nuestra población, se observó un mayor consumo de calorías diarias en los portadores del genotipo no catador, pero sin obtener diferencias en los macronutrientes. Además, la calidad de la dieta de los no catadores fue mejor que la de los catadores, tenían una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea (60,4% GG vs 39,6% CG/CC). Es decir, los sujetos GG presentan un mayor consumo de energía, pero una dieta más saludable, probablemente debido a un rango más extenso de selección de alimentos (El-Sohemy A et al, 2007; Colares-Bento FC et al, 2012). Estos resultados coinciden con los reportados por otros investigadores, en los que los catadores consumen una amplia variedad de comida, incluyen alimentos típicos amargos (Kamphius MM et al, 2003).

Un posible efecto de la mayor calidad de la dieta por parte de los portadores del genotipo no catador, es el mejor perfil cardiometabólico mostrado por los homocigotos GG. Éstos, presentan un menor IMC, perímetro de la cintura, masa grasa, así como mejores niveles de colesterol total, c-LDL y TG, respecto a los portadores del alelo catador C (El-Sohemy A et al, 2007; Sacerdote C et al, 2007; Lumeng JC et al, 2008; García-Bailo B et al, 2009; Colares-Bento FC et al, 2012). Además, se vio un menor riesgo de obesidad de los individuos GG, así como un menor riesgo de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en el caso de las mujeres. Sin embargo, otros estudios no mostraron ninguna asociación entre el polimorfismo en el TAS2R38 y el IMC (Tepper BJ et al, 2008 (b); Dotson CD et al, 2010; Ooi SX et al, 2010), o mostraron resultados contradictorios a los obtenidos en nuestra población (Feeney E et al, 2011).

En nuestro estudio, obtuvimos diferentes resultados al evaluar el fenotipo del sabor amargo para PTC y PROP y al analizar el factor del genotipo del polimorfismo P49A del gen TAS2R38. Pese a que algunos autores afirman una mejor predicción del fenotipo sobre la obesidad y otros factores relacionados (Tepper BJ et al, 2008 (b)), en nuestro caso, fue la información obtenida del análisis del polimorfismo rs713598 la que nos aportó una información más adecuada a la bibliografía actual.

5.4.2 Estudio genético del sabor dulce

Diferencias interindividuales en la sensibilidad al sabor dulce y al agrado de este sabor han sido descritas por diversos autores (Keskitalo K et al, 2007; Dias AG et al, 2015). La contribución genética a la percepción del dulce es del 33%, mientras que la contribución cultural e individual es del 49% (Tepper BJ, 2008 (b); Garcia-Bailo B et al, 2009; Eny KM et al, 2010; Dias AG et al, 2015). El gen TAS1R2 es uno de los genes asociados con la variabilidad de la percepción del dulce y se expresa en las papilas fungiformes de la lengua humana (Dias AG et al, 2015) y en otros tejidos que incluyen el páncreas, tracto gastrointestinal e hipotálamo (Fushan AA et al, 2009).

En este trabajo se ha estudiado el polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 localizado en el cromosoma 1. La frecuencia del genotipo minoritario GG en la población analizada en este estudio sigue el mismo patrón que el observado en otros estudios llevados a cabo en población norteamericana (10%) (Eny KM et al, 2010), y ligeramente superior al observado en población centroamericana (5,7%) (Ramos-López O et al, 2016).

Pocos estudios han examinado los efectos de las variantes genéticas en los genes receptores del sabor dulce y la percepción a la sacarosa (Dias AG et al, 2015). Fushan et al analizaron diferentes polimorfismos en el TAS1R2 y no encontraron ninguna asociación con el sabor dulce (Fushan AA et al, 2008). Es posible que el efecto de las variantes genéticas haya sido enmascarado debido a que este estudio no tuvo en cuenta las concentraciones de leptina o el IMC (Eny KM et al, 2010), ya que afectan a la percepción del sabor dulce, existiendo una relación inversa (Bartoshuk LM et al, 2006, Sartor F et al, 2011). En este trabajo, no se observaron diferencias en las disoluciones de sacarosa menos concentradas, pero al aumentar la concentración de azúcar, fueron los portadores del alelo G los que más percibieron el sabor dulce, en concreto, fueron los heterocigotos AG los que mostraron una mayor puntuación al sabor dulce. No se observaron diferencias de puntuación entre los genotipos AA y GG para el sabor dulce.

Las sustancias dulces son percibidas como placenteras y este tipo de alimentos incluye un alto contenido en nutrientes y energía (Keskitalo K et al, 2007; García-Bailo B et al, 2009). Los portadores del alelo catador medio al sabor dulce GG tienen una mayor preferencia por alimentos dulces como el pan blanco, cereales de desayuno y azúcar común. Además, los hombres con este genotipo valoran con una mayor puntuación el propio sabor dulce respecto a las otras dos variantes. La mayor preferencia por un determinado sabor o alimento provoca un incremento en su ingesta (Pepino MY et al, 2012). En este estudio los portadores

GG que mostraron una mayor preferencia y percepción por alimentos dulces, tuvieron una mayor ingesta de éstos ya que este sabor provoca efectos agradables. Las mujeres consumieron más cantidad de refrescos azucarados y chocolate con leche, y los hombres mayor cantidad de repostería comercial. Estos resultados son similares a los encontrados por Eny KM et al, aunque la población de estudio fue diferente, ya que se realizó en adultos jóvenes con sobrepeso en los que la percepción al dulce puede variar (Eny KM et al, 2010). Resultados opuestos a los encontrados en este trabajo se obtuvieron por otros autores, que vieron como los catadores al sabor dulce presentaron un menor consumo de azúcar. Personas con una menor sensibilidad por el dulzor tienden a adicionar azúcares y a consumir una mayor cantidad de alimentos dulces (Sartor F et al, 2011). Por el contrario, Fushan A et al no pudieron confirmar la influencia de la percepción del dulzor en el consumo de alimentos dulces (Fushan AA et al, 2009). Estas discrepancias pueden ser causadas por diferencias étnicas entre las poblaciones, la cultura alimentaria, el diseño del estudio o las interacciones entre genes y el medio ambiente (Eny KM et al, 2010).

Posiblemente como consecuencia del mayor consumo de alimentos azucarados por parte de los catadores del sabor dulce (GG), éstos tuvieron un consumo energético diario mayor, así como una mayor ingesta de carbohidratos. Estos datos concuerdan con los obtenidos en población mexicana en un estudio realizado recientemente, en el que portadores GG tuvieron una mayor ingesta de hidratos de carbono total, fibra, raciones de cereales y vegetales que en las otras variantes genéticas (Ramos-Lopez O et al, 2016). Además, este grupo obtuvo que los catadores presentaron una mayor ingesta total de grasas. Sin embargo, en este trabajo no se pudo ver estas diferencias respecto al porcentaje de grasa total, pero sí se detectó una mayor ingesta de embutidos en el genotipo GG, pudiendo afectar el consumo de estos alimentos grasos y dulces en el perfil cardiometabólico de los participantes.

En relación con la obesidad y factores asociados, detectamos en nuestra población de estudio un mayor nivel en los portadores del genotipo GG de IMC, glucosa, CT total, c-LDL y TG. Consecuentemente, los participantes AG que en nuestra población mostraron percibir con mayor intensidad el sabor dulce, tuvieron menor valores de IMC, niveles de glucosa y TG. Estos resultados han sido replicados por un estudio reciente realizado en población centroamericana, en el que obtuvieron un mayor riesgo de obesidad y de hipertrigliceridemia en el genotipo GG (Ramos-López O et al, 2016), causando estos factores DMT2 o resistencia a la insulina (Malik VS et al, 2006; Ramos-López O et al, 2016). Hemos podido ver en este polimorfismo del gen receptor del sabor dulce una interacción

clara entre la percepción del sabor dulce, el consumo de alimentos típicamente dulces y el riesgo de fenotipos intermedios de enfermedad cardiovascular. Aun así, sería necesario replicar estos resultados en otros estudios y en otros tipos de poblaciones para analizar las diferencias producidas en estos parámetros respecto a la edad.

Por último, se detectaron dos interacciones estadísticamente significativas entre el gen TAS1R2 y la calidad del sueño en el perímetro de la cintura y en el nivel de glucosa, mostrando en ambos casos, los homocigotos para el alelo de riesgo G un mayor riesgo cuando el sueño fue no reparador. TAS1R2 se expresa en la lengua y codifica para los receptores del sabor dulce. Además, se expresa en otros tejidos como el páncreas, tracto gastrointestinal, e hipotálamo, los cuales están implicados en la regulación metabólica y homeostasis. (Fushan AA et al, 2009). Por otra parte, un inadecuado sueño nocturno puede ser un factor de riesgo para la ganancia de peso (Knutson KL y Van Cauter E, 2008; Patel SR, 2009; Knutson KL, 2012) y para incrementar el perímetro de la cintura (Patel SR, 2009). Asimismo, el deterioro de la calidad del sueño se ha sido asociado con un incremento del riesgo de desarrollar DMT2 (Mallon L et al, 2005; Hayashino Y et, 2007; Beihl DA et al, 2009; Knutson KL, 2012). Por todo esto, se podría explicar la interacción encontrada en el presente trabajo entre el perímetro de la cintura y la glucosa con la calidad del sueño nocturno. Los individuos GG de la población estudiada presentan diferencias en la detección del sabor dulce, así como en los niveles de glucosa, que podrían explicar el mayor riesgo de DMT2 y de obesidad central de estos sujetos (García-Bailo B et al, 2009). Además, detectamos que éstos participantes presentaron un mayor consumo de energía diario respecto a los otros genotipos, así como una mayor ingesta de carbohidratos, probablemente en su forma refinada. Este hecho, favorecería el aumento de los niveles de glucosa y del perímetro de la cintura, potenciado por el efecto de la corta y mala calidad de sueño nocturno. Los mecanismos biológicos que subyacen estas asociaciones aún no se han dilucidado (Williams CJ et al, 2007).

5.4.3 Estudio genético del sabor salado

Se ha estudiado la existencia de canales de sodio localizados dentro de las membranas celulares del sabor en las papilas fungiformes que pueden tener un importante papel en la percepción del sabor salado (García-Bailo B et al, 2009). Estos canales son el ENaC (canales de sodio epiteliales) y el TRPV1 (*transient receptor potential cation subfamily V member 1*). Ratones manipulados

genéticamente para la supresión de la expresión funcional de ENaC, tienen una pérdida completa de preferencia por el sodio, así como de la respuesta a la sal. Sin embargo, el papel de ENaC en humanos es menos claro, pudiendo afectar la respuesta a estímulos salinos como la amilorida entre un 5-40% (Dias AG et al, 2013). El mecanismo molecular de percepción del sabor salado permanece desconocido (García-Bailo B et al, 2009). Los genes *SCNNIA*, *SCNNIB*, *SCNNIG* y *SCNNID* codifican para los canales de sodio epiteliales. En este trabajo se ha estudiado el polimorfismo rs239345 del gen *SCNNIB*.

La prevalencia del alelo minoritario A del polimorfismo rs239345 del gen *SCNNIB* en esta población ha sido similar a la obtenido en poblaciones canadienses (0,26) (Dias AG et al, 2013). En nuestra muestra, se observó una mayor percepción del sabor salado en los individuos homocigotos para el alelo minoritario, sin presentar una tendencia en la percepción respecto a los otros genotipos, ya que los sujetos heterocigotos fueron los que tuvieron una menor percepción al sabor salado. Estos resultados no concuerdan con lo obtenido por otro estudio en el que los homocigotos AA fueron los que tuvieron una menor sensibilidad al sabor salado (Dias AG et al, 2013). Algunos autores manifiestan que la sensibilidad y preferencia por las soluciones saladas no son heredadas (Keskitalo K et al, 2007). Estas discrepancias se pueden explicar por las diferencias culturales, sociales e individuales entre la población de los distintos estudios, una mediterránea y otra canadiense, cuyo estilo culinario, además, es diferente. Además, estudios previos han demostrado como la intensidad del sabor salado depende del nivel de consumo habitual de sal, en el que, un mayor consumo de sal conlleva una menor sensibilidad al sabor salado (Sartor F et al, 2011), pudiendo explicar la no tendencia en los genotipos respecto a la percepción del sabor salado.

Con relación al consumo de alimentos, al igual que en la percepción a las distintas concentraciones de NaCl, no se observó un patrón característico de consumo de alimentos salados. Los individuos homocigotos para los dos alelos que en este trabajo fueron los que más percibieron el sabor salado, tuvieron un mayor consumo de carnes rojas, jamón york, pan de molde y tocino-bacon en el caso de los homocigotos AA, y frutos secos, embutidos, cereales, alcohol y nueces en los portadores del genotipo TT. Por el contrario, se observó un menor consumo de sal en los individuos que tuvieron una mayor percepción, coincidiendo con lo reportado por algunos autores; un sabor fuerte influye en la conducta alimentaria (Dotson CD et al, 2010) y coincidiendo con lo enunciado anteriormente por Sartor F et al, ya que los individuos que menos sal consumieron, fueron los que más percibieron el sabor salado. Sin embargo, sería necesario realizar más estudios para

lograr entender el funcionamiento de los canales de sodio y el consumo de alimentos.

Los individuos AA que tuvieron una mayor percepción del sabor salado y menor consumo de sal, aunque tuvieron un mayor consumo de otros alimentos salados, fueron los que presentaron un menor riesgo de HTA. Estos resultados coinciden con los reportados por Zhao Q et al, que sugieren que algunas variantes genéticas en ENaC tienen un papel importante en el desarrollo de HTA sensible a la sal (Zhao Q et al, 2011; Liu F et al, 2015). Además, intervenciones con bajo contenido en NaCl podrían ser eficaz para reducir la TA en individuos con variantes específicas de los genes que codifican los canales de sodio epiteliales. (Zhao Q et al, 2011). Por esto, es necesario la replicación de estos resultados en otras poblaciones para identificar las variantes genéticas causantes de una mayor predisposición de HTA.

5.4.4 Estudio genético del sabor graso

Diversos autores han demostrado que la detección de ácidos grasos libres varía cuando son controladas las diferencias visuales, olfativas y la textura en la muestra (Fukuwatari T et al, 2003; Mattes RD, 2009), sugiriendo que los seres humanos pueden tener un mecanismo gustativo para la percepción de la grasa (Keller K et al, 2012). Uno de los genes candidatos que contribuye a la percepción del sabor de la grasa es el CD36 (Keller K et al, 2012; Ramos-Arellano LE et al, 2013). Además, este gen, presenta una gran variedad de funciones implicadas en la inmunidad, aterosclerosis, inflamación, metabolismo lipídico y resistencia a la insulina (Banerjee M et al, 2010; Keller KL et al, 2012; Ramos-Arellano LE et al, 2013).

En este estudio se ha analizado el polimorfismo rs1761667 (-3118 G>A). La frecuencia del alelo A obtenida en esta población general mediterránea (0,56) es similar a la vista en otro tipo de poblaciones (Noel SE et al, 2010; Ramos-Arellano LE et al, 2013; Mrizak et al, 2015), pero más elevada que la observada en otras poblaciones europeas (0,51- 0,53) (Madden J et al, 2008; Lecompte S et al, 2011). Además, se ha indicado que el alelo G es minoritario en población caucásica, frente al alelo A en población afroamericana (Keller KL et al, 2012) e hindú (Banerjee et al, 2010).

En este trabajo no se han realizado pruebas de percepción del sabor graso, opuestamente a lo realizado en los otros sabores. Sin embargo, se ha estudiado la

relación del gen CD36 con las preferencias, consumo de alimentos y factores asociados a la obesidad.

CD36 se localiza en el paladar lingual donde media en la percepción de ácidos grasos e inicia la fase cefálica de la digestión (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011). Numerosos estudios han demostrado que los portadores AA del polimorfismo rs1761667 tienen un mayor umbral de detección respecto al sabor graso (Pepino MY et al, 2012; Melis M et al, 2015; Mrizak I et al, 2015; Sayed A et al, 2015; Liu D et al, 2016). Además, estudios recientes han expuesto que la expresión de la proteína CD36 está determinado por polimorfismos del gen CD36, sugiriendo que los portadores del genotipo AA del rs1761667 presentan una menor expresión del gen CD36 y como consecuencia una disminución de la sensibilidad al sabor graso (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011), aunque este supuesto no se ha confirmado (Liu D et al, 2016). En la población estudiada, detectamos que los portadores del alelo A tenían una menor expresión relativa que los portadores GG, corroborando los resultados obtenidos en otras investigaciones (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011; Farook VS et al, 2012; Mrizak I et al, 2015; Sayed A et al, 2015).

Varios autores han visto la relación del genotipo AA con la menor sensibilidad al sabor de la grasa solamente en obesos. Por esto, sugieren que la percepción al sabor graso se encuentra alterada en individuos obesos (Mrizak I et al, 2015; Sayed A et al, 2015). Al no poder testar estos resultados en este trabajo, observamos las diferencias en el consumo y preferencias de alimentos ricos en grasas entre obesos y no obesos, obteniendo los obesos un mayor consumo y más predilección por grupos de alimentos caracterizados por su alto contenido en grasas, como son los embutidos y aceite de girasol, así como la carne roja. Sin embargo, la mantequilla fue más valorada por los no obesos, sin mostrar diferencias de consumo. En humanos, una mayor preferencia por comida grasa se asocia con un mayor consumo (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011), lo que sugiere que una menor percepción de lípidos pueda influir en el riesgo de obesidad al afectar el comportamiento alimentario (Mrizak I et al, 2015). No obstante, en nuestra población, no observamos diferencias en las preferencias por los alimentos grasos según el polimorfismo rs1761667, ni tampoco una mayor prevalencia de individuos obesos portadores del genotipo AA, contrariamente a lo obtenido por otros autores (Sayed A et al, 2015).

En cuanto al consumo de alimentos con sabor graso debido al tipo de cocción o a su composición según los genotipos del polimorfismo rs1761667, obtuvimos un mayor consumo en todos los casos en los portadores GG de aceite de

girasol, paté y ternera frita, así como una mayor ingesta en los hombres GG de carnes rojas y margarina, y en cuanto a las mujeres homocigotas GG, un mayor consumo de frutos secos, pollo frito, ternera frita, cordero, paté y aceite. Estos resultados, se oponen a lo visto por otros autores respecto a la mayor sensibilidad al sabor graso de los homocigotos GG y como consecuencia un menor consumo de alimentos grasos, por el contrario, los individuos AA, menos sensibles al sabor graso, tendrían un mayor consumo de alimentos grasos (Pepino MY et al, 2012; Melis M et al, 2015; Mrizak I et al, 2015; Sayed A et al, 2015; Liu D et al, 2016), pudiendo estar causado a su vez este excesivo consumo de nutrientes por una alteración de la saciedad (Keast et al, 2014). Sin embargo, Pioltine MB et al encontró que los portadores del alelo A tuvieron un menor consumo total de ácidos grasos (Pioltine MB et al, 2016), corroborando los resultados obtenidos en esta investigación. Además, estudios en ratones han observado que una deficiencia completa del CD36 parece disminuir la ingesta de grasa posiblemente como resultado de los efectos de la absorción tardía de las grasas, así como una posible reducción del consumo de comida para compensar el aumento de la energía proveniente de los ácidos grasos (Sclafani A et al, 2007). Keller et al vio que los animales con deficiencia de CD36 no muestran ninguna preferencia por la ingesta de ácido linoleico (Keller KL et al, 2012), pudiendo asemejarse a lo visto en humanos con menor sensibilidad al sabor graso.

Continuando con estas diferencias de consumo de alimentos entre el genotipo hiposensible e hipersensible al sabor graso, no se vio ninguna diferencia en el consumo de macronutrientes ni de tipos de ácidos grasos. No obstante, se detectó tras ajustar por variables de confusión un mayor consumo energético diario de los portadores GG (Farook VS et al, 2012). Este dato fue corroborado por Pioltine MB en una investigación reciente, sin embargo, también detectó una menor ingesta total de grasas, AGM y AGP que no pudimos detectar en este trabajo.

Estas discrepancias vistas anteriormente pueden deberse al diferente tipo de población analizada. En población afroamericana o de la India el alelo A fue el menos prevalente, mientras que en el presente estudio el alelo A del polimorfismo rs1761667 fue el más frecuente, por lo que estas diferencias alélicas podrían explicar las diferencias en la determinación del alelo de riesgo. Al mismo tiempo, la grasa dietética es considerada agradable para los seres humanos (Mrizak I et al, 2015) y esto podría explicar porque los individuos GG que supuestamente perciben más el sabor graso, tendrían un mayor consumo de estos alimentos. Además, factores olfativos, visuales y de textura juegan un papel clave en la preferencia por los alimentos grasos, convirtiéndolos en más placenteros. Por estos motivos, sería

necesario la realización de más estudios que analicen la asociación del gen CD36 con la percepción del sabor y con el consumo de alimentos.

El receptor CD36 facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga en el músculo y el tejido adiposo (Ibrahimi A et al, 1996), por lo que su alteración puede producir variaciones en la concentración de ácidos grasos. Así pues, Ma X et al (2004) analizó la asociación entre distintos polimorfismos del gen CD36 con niveles de ácidos grasos libres y el riesgo de enfermedad coronaria en población caucásica no diabética. Estos autores observaron que los hombres portadores del alelo común A del polimorfismo rs1761667 presentaban mayores niveles plasmáticos de ácidos grasos libres respecto a los homocigotos GG (Ma X et al, 2004). En este sentido, en el presente estudio se detectó en los portadores del alelo A mayores niveles de CT total y de triglicéridos, aunque sin diferencias significativas en este último caso, respecto a los homocigotos del alelo minoritario para esta población. En concordancia con los resultados obtenidos, Mrizak I et al encontraron una asociación entre el genotipo AA y mayores niveles plasmáticos de CT total y c-LDL en mujeres obesas. Esto puede ser debido a que el alelo A del polimorfismo rs1761667 se asocia con una menor expresión del gen CD36, con lo cual presenta una menor captación por parte de los adipocitos, elevando los niveles de lípidos sanguíneos (Mrizak I et al, 2015). Por otra parte, a diferencia de lo detectado por estos autores, en este trabajo no se encontró una asociación entre la concentración de ácidos grasos libres y parámetros antropométricos. Este hecho se podría explicar por las diferencias en las poblaciones de estudio.

Además, pese a que no se encontró una asociación estadísticamente significativa, se observó una tendencia en los niveles de c-HDL, siendo mayor en los homocigotos GG. Sin embargo, en población afroamericana se vio que el alelo A del polimorfismo rs1761667 se asociaba con un aumento de c-HDL (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011). Estas diferencias se pueden deber a que en esta población los alelos minoritarios están invertidos. Mientras que en este trabajo el alelo A del polimorfismo rs1761667 fue más frecuente que el alelo G, en población afroamericana el alelo A es el menos prevalente, por lo que estas diferencias alélicas podrían explicar las diferencias en la determinación del alelo de riesgo respecto a la dislipidemia (Love-Gregory L et al, 2011). Este mismo estudio detectó una disminución del nivel de TG en los homocigotos GG después de haber realizado una intervención con aceite de oliva. En este trabajo, como hemos visto anteriormente se observaron diferencias en la concentración de TG, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Además, modificaciones en la expresión del gen CD36 o del contenido proteico se han relacionado con resistencia a la insulina, probablemente ocasionado por la alteración en el transporte de los ácidos grasos (Corpeleijn E et al, 2006), ya que esta alteración puede contribuir al almacenamiento de triglicéridos intramiocelulares en el músculo esquelético, que pueden producir resistencia a la insulina y DMT2 (Schmitz-Peiffer C, 2000). Numerosos estudios han analizado la relación entre diversos polimorfismos del gen CD36 y la resistencia a la insulina y DMT2. En relación con el polimorfismo rs1761667 existen resultados contradictorios respecto a su asociación con la DMT2. Mientras que algunos estudios manifiestan una mayor asociación de hiperglucemia y SM en los portadores del alelo A debido a la menor expresión de este alelo (Banerjee M et al, 2010), otros ponen en entredicho esta afirmación declarando que las mujeres obesas portadoras del alelo G presentan mayores concentraciones de HbA1c (Mrizak I et al, 2015).

La falta de replicación de resultados puede ser debido en parte al predominio de mujeres y la baja prevalencia de diabéticos en nuestra población, además, de las diferencias en las frecuencias alélicas vistas respecto al polimorfismo rs1761667 del gen CD36 en las diferentes poblaciones estudiadas. Por este motivo, sería necesario realizar más estudios en población general mediterránea que relacionaran el gen CD36 con factores relacionados con la obesidad.

5.5 Discusión de la asociación de los polimorfismos analizados con la obesidad y enfermedades relacionadas y de las interacciones gen*ambiente

5.5.1 Polimorfismos de genes relacionados con el consumo de alimentos

En este apartado analizaremos el gen CYP1A2 relacionado con el metabolismo de la cafeína y el consumo de café y el gen LCT asociado con el metabolismo de la lactosa y consumo de lácteos.

5.5.1.1 Polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2

En este apartado se analizó en primer lugar la asociación entre el polimorfismo rs2472297 y el consumo de café, por otra parte, el efecto de la ingesta de café en la obesidad y factores relacionados y por último la interacción entre el polimorfismo de interés y el consumo de café, así como de otros polimorfismos vistos en este trabajo.

En el presente trabajo se ha analizado el polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 localizado en 15q24, una región rica en genes de tasa de recombinación relativamente baja (Sulem P et al, 2014). Esta variante presenta una prevalencia muy baja en la población estudiada, con una frecuencia alélica del alelo T de 0,167. Esta frecuencia es similar a la observada en otros estudios realizados en población caucásica (Sulem P et al, 2011; McMahon G et al, 2014; Cornellis MC et al, 2016), y ligeramente inferior a la encontrada en población sudamericana (Josse AR et al, 2012).

Se ha comprobado que la ingesta de cafeína es heredada, y esta heredabilidad parece ser bastante específica. El consumo de bebidas con cafeína es modificado según determinados genotipos, entre los que se encuentran las variantes del polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 (Palatini P et al, 2009; Guessous I et al, 2014). En la población estudiada se ha observado un mayor consumo de café diario por parte de los portadores TT respecto a los otros 2 genotipos, con una media de café diario de casi 3 cafés, mientras que en las otras dos variantes fue de dos cafés al día. Estos resultados coinciden con lo obtenido en diversos estudios que muestran una fuerte asociación entre el consumo de café y el polimorfismo rs2472297 (Palatini P et al, 2009; Sulem P et al, 2011; McMahon G et al, 2014). Los portadores del alelo C son clasificados como metabolizadores lentos, mientras que los individuos portadores del genotipo TT presentan una mayor actividad de la enzima, es decir, un metabolismo rápido de la cafeína (Zhang et al, 2016). Una baja actividad de la enzima CYP1A2 se ha asociado con una mayor toxicidad de la cafeína. Es posible que la variante TT del polimorfismo rs2472297 permita a los individuos consumir más cantidad de café a través de una mayor eliminación de la cafeína debido a una mayor actividad enzimática de CYP1A1 o CYP1A2 (Sulem P et al, 2011). Se ha visto que el consumo de café aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares entre individuos con el genotipo de metabolizador lento, mientras que aquellos que presentan un rápido metabolismo de la cafeína el riesgo está disminuido (Palatini P et al, 2009; Sulem P et al, 2011).

En relación con el consumo de café, existe una gran controversia entre los efectos beneficiosos y perjudiciales sobre las enfermedades crónicas. El café es

rico en antioxidantes y minerales como la vitamina E, niacina, potasio o magnesio, sustancias que mejoran la función endotelial, suprime la expresión de las células endoteliales vasculares y las citoquinas proinflamatorias, con la consiguiente regulación positiva de las moléculas de adhesión y la adhesión de los monocitos. Los mecanismos a través de los cuales la cafeína reduce el riesgo de enfermedades crónicas incluyen el antagonismo de los receptores de adenosina, la sobreactivación simpática y un aumento de la tasa de energía y de la termogénesis que estimula la oxidación de ácidos grasos libres produciendo una mayor pérdida de grasa corporal (Shang F et al, 2016). Por estos motivos, se ha promovido que la cafeína y más concretamente el café, protegen contra enfermedades crónicas como la DMT2, obesidad, SM, ECV, cáncer e incluso disminuye la mortalidad (Mure K et al, 2013; McMahan G et al, 2014; Nordestgaard AT et al, 2015; Shang F et al, 2016). Bebedores habituales de café parecen desarrollar tolerancia a los efectos agudos de la cafeína y pueden experimentar los efectos beneficiosos de otros compuestos del café. El consumo de café a largo plazo puede ayudar a retrasar la progresión de diversas enfermedades y prolongar la vida de las personas (Je Y y Giovannucci E, 2014). Sin embargo, algunos autores manifiestan que la mayoría de los estudios realizados son observacionales, cuestionando la causalidad entre estos parámetros (Nordestgaard AT et al, 2015; Kwok MK et al, 2016).

Además, la cantidad de tazas de café beneficiosas para el estado de salud no está clara actualmente. Algunos autores reportan que 2 o más tazas de café disminuyen el riesgo de muerte (Guessous I et al, 2014), otros de 2 a 4 (Je Y y Giovannucci E, 2014), 4 o más tazas/día (Mure K et al, 2013; Nordestgaard AT et al, 2015) o mayor de 5 tazas/día (Je Y y Giovannucci E, 2014; Shang F et al, 2016).

En cuanto a la presión arterial y el consumo de café se han obtenido hasta el momento resultados inconclusos (Palatini P et al, 2009). Un metaanálisis realizado por Noordzij M et al obtuvieron mayores valores de presión arterial en los individuos que consumían café habitualmente (Noordzij M et al, 2005). Por otra parte, varias investigaciones no encontraron ninguna asociación entre el café y la presión arterial (Winkelmayer WC et al, 2005; Mure K et al, 2013) o incluso se vio un menor riesgo de HTA en abstinentes de café (Uiterwaal CS et al, 2007).

Durante mucho tiempo se ha pensado que el consumo de café aumenta la TA, sin embargo, investigaciones recientes han sugerido una asociación inversa en forma de J o de U del consumo habitual de café con la TA o HTA (Uiterwaal CS et al, 2007; Zhang Z et al, 2011; Guessous I et al, 2014). En este trabajo, se observaron valores ligeramente mayores de TA en los individuos que consumían

de 1 a 3 cafés diarios, respecto a los que no tomaban café o los que consumieron 4 o más cafés al día. Estos resultados fueron también obtenidos en un metaanálisis, en el que obtuvieron un riesgo mayor (9%) en la población que consumía de 1 a 3 tazas de café diariamente, disminuyendo los valores de TA cuando se ingerían mayores cantidades de café. No obstante, los individuos habituales de café podrían desarrollar una tolerancia al efecto presor inducido por la cafeína mediante un complejo conjunto de hormonas contrarreguladores que mantienen la tensión arterial. Además, los compuestos bioactivos del café como el potasio, pueden contrarrestar el aumento de la TA producido por la cafeína por encima de cierto nivel de consumo. Esto podría explicar la relación inversa en forma de J y de U del consumo de café y la HTA (Amin N et al, 2011; Zhang Z et al, 2011). Asimismo, Amin N et al expuso la existencia del efecto genético del consumo de café y la TA (Amin N et al, 2011).

En nuestra población, se detectó un mayor riesgo de HTA en los sujetos portadores del genotipo TT o metabolizador rápido en los individuos que tenían un consumo habitual diario de entre 1 y 3 cafés. Estos resultados contradicen lo visto anteriormente respecto al efecto protector de la mayor actividad enzimática del CYP1A2 (Palatini P et al, 2009; Sulem P et al, 2011; Zhang et al, 2016). Una mayor actividad de CYP1A2 se asocia linealmente con menor tensión arterial (Cornelis MC et al, 2006; Guessous I et al, 2014), pero sin embargo, respalda los resultados obtenidos respecto a la relación inversa en forma de J o de U del consumo de café (Amin N et al, 2011; Zhang Z et al, 2011). Esta teóricamente incongruencia se puede deber a la baja prevalencia del genotipo TT del polimorfismo estudiado y además, es importante señalar que la raza, el sexo, factores dietéticos como el consumo de sal o alcohol, el estilo de vida como la inactividad física o el hábito tabáquico y el peso corporal determinan junto con el consumo de café y factores genéticos el control de la tensión arterial y de la hipertensión (Cornelis MC et al, 2006; Zhang Z et al, 2011). Al mismo tiempo, otros autores manifiestan que los posibles sesgos encontrados se pueden deber a la medición incompleta del estado socioeconómico y del estado de salud (Kwok MK et al, 2016). Por todo esto, sería necesario realizar más estudios para replicar los resultados vistos en esta población.

Por otra parte, se analizaron diferentes polimorfismos relacionados con la obesidad y el estado ponderal de acuerdo al consumo de café, y se observó en los individuos que no consumían café habitualmente un mayor IMC en los portadores del alelo de riesgo A del polimorfismo rs9939609 del gen FTO y del alelo de riesgo C del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R. Por el contrario, cuando el consumo de café era de 1-3 ó ≥ 4 cafés/días no se observaron estas diferencias entre

las variantes de los genes asociados a la obesidad. Estos resultados coinciden con lo reportado por otros autores respecto al menor riesgo de obesidad en los consumidores de café (Mure K et al, 2013; McMahon G et al, 2014; Nordestgaard AT et al, 2015; Shang F et al, 2016). Algunos estudios proponen que el contenido de cafeína en el café puede aumentar el gasto energético y disminuir el peso corporal (Nordestgaard AT et al, 2015; Shang F et al, 2016).

Por el contrario, se observó en nuestra población correlaciones positivas pero muy débiles entre el consumo de café y la grasa visceral, cintura, LDL, peso y masa grasa. Del mismo modo, Kwok MK et al encontraron sin llegar a la significación estadística una correlación positiva entre el consumo de café y el IMC, perímetro de la cintura, c-LDL y adiponectina (Kwok MK et al, 2016). Sin embargo, los valores de correlación vistos en este trabajo fueron muy débiles y se pueden deber principalmente al mayor consumo energético diario de los sujetos que consumían café, ya que se comprobó que los individuos que tomaban más de 4 tazas de cafés por día tenían una ingesta energética mayor de 200 kcal respecto a los que no tomaban café.

5.5.1.2 Polimorfismo rs4988235 del gen LCT

La frecuencia alélica del polimorfismo rs4988235 d gen LCT (-13910C>T) analizado en este estudio es similar a la detectada en población de Europa del sur (Corella D et al, 2011 (a); Manco L et al, 2017). Sin embargo, la prevalencia del alelo menor T (LP) se invierte en la población nórdica (Smith GD et al, 2009; Bergholdt HK et al, 2015). Diferentes frecuencias se han hallado en población sudamericana, con una mayor prevalencia del genotipo CC (49% brasileña vs 36,8% española) (Friedrich et al, 2014) y con una menor prevalencia en población afroamericana del genotipo LNP o CC (25%) (Malek AJ et al, 2013).

En el presente trabajo se obtuvo un mayor consumo tanto de lácteos en general, como de leche y yogur en los portadores del alelo T respecto a los llamados intolerantes a la lactosa o LNP (CC). Además, se observó un mayor riesgo de consumo de lácteos en los persistentes a la lactasa, es decir, los sujetos LP tenían una ingesta más elevada de lácteos semanalmente. Diversos estudios han replicado los resultados observados en este trabajo de investigación. Hartwig FP obtuvo un mayor consumo de leche en los portadores del alelo T en población brasileña (Hartwig FP et al, 2016), así como otros autores en poblaciones europeas (Gugatschka M et al, 2005; Sacerdote C et al, 2007; Almon R et al, 2010; Lamri A et al, 2013). Sin embargo, otras investigaciones no detectaron esta asociación

(Smith GD et al, 2009). Asimismo, Corella D et al no encontró ninguna asociación entre el polimorfismo rs4988235 y el consumo de lácteos en población de riesgo cardiovascular española, debido probablemente a las recomendaciones realizadas por los sanitarios en este tipo de población para minimizar problemas óseos mediante el consumo de lácteos, compensando así la influencia genética (Corella D et al, 2011 (a)). Pese a que en este trabajo se obtuvo un mayor consumo de yogur entero en los LP, otros autores no han visto estas diferencias en los lácteos fermentados (yogur o queso), ya que estos productos son mejor tolerados por los LNP debido al menor contenido en lactosa (Sacerdote C et al, 2007; Bergholdt HK et al, 2015). La detección de las diferencias en el consumo de leche entre individuos LP y LNP es mayor en países donde el consumo medio de leche es más elevado (Hartwig FP et al, 2016), como es el caso de los países del norte de Europa (Bergholdt HK et al, 2015) o de nuestro país, el cual presenta un consumo similar al nórdico presentando un gradiente norte sur (Almon R et al, 2010).

El gen LCT ha emergido en los últimos años como un nuevo candidato relacionado con la obesidad y otros parámetros relacionados (Corella D et al, 2011 (a)), existiendo debate respecto a esta asociación. Diversos estudios han hallado una asociación entre la variante tolerante a la lactosa y un mayor riesgo de obesidad y obesidad central (Bergholdt HK et al, 2015; Hartwig FP et al, 2016). Un estudio realizado en población portuguesa joven, obtuvo una asociación con la masa grasa y el peso en los portadores del alelo T (Manco L et al, 2017). En línea con estos resultados, otro estudio en población general de las Islas Canarias encontró un mayor riesgo de SM en los sujetos LP, sin ser significativo esta asociación en los hombres (Almon R et al, 2010). Asimismo, el estudio PREDIMED en población valenciana halló que los individuos CC tuvieron significativamente un menor IMC, perímetro de la cintura y un menor riesgo de obesidad (Corella D et al, 2011 (a)). Por el contrario, en el presente trabajo, respecto a los parámetros antropométricos, se detectó un mayor nivel de obesidad central y de IMC, pero sin llegar a la significación estadística en este último caso, de los LNP o intolerantes a la lactosa respecto a los portadores del alelo T. Acorde a nuestros resultados, Friedrich DC et al, reportaron que los individuos persistentes a la lactasa (LP) presentaban un menor riesgo de desarrollar SM que los LNP (Friedrich DC et al, 2014). Lamri A et al encontró un menor riesgo de SM en los portadores del alelo T, sin embargo, éstos tuvieron un mayor IMC. Este grupo justifica estas diferencias en el IMC por la pérdida de peso en los homocigotos CC debido a los síntomas gastrointestinales producidos por la intolerancia a la lactosa, ya que solo detectó diferencias en el peso cuando el consumo de lácteos era alto (Lamri A et al, 2013). Paralelamente, cuando la ingesta de lácteos es baja, los

individuos no presentan problemas intestinales independiente del genotipo (Corella D et al, 2011 (a)). Algunos autores indican que los LNP son capaces de tolerar una cantidad de 6 g de lactosa/ día (120 ml leche) (Hertzler SR et al, 1996) o incluso 12 g lactosa/ día (un vaso de leche/día) (Wilt TJ et al, 2010). Pese a estas afirmaciones, se obtuvo un menor riesgo de obesidad en nuestra población en los individuos portadores del alelo T cuando la ingesta de lácteos era alta, tras ajustar por variables de confusión. Esta disconformidad podría ser explicada por la relación inversa encontrada entre el consumo de lácteos y el IMC (Dror DK, 2014; Friedich DC et al, 2014; Thorning TK et al, 2016). Además, algunos estudios longitudinales han visto un menor aumento de peso en los individuos con una alta ingesta de lácteos (Pereira MA et al, 2002; Fumeron et al, 2011) debido a su poder saciante (Thorning TK et al, 2016), aunque la literatura se encuentra dividida (Wiley AS, 2010).

En cuanto a las concentraciones lipídicas en nuestro estudio, siguiendo con la tendencia anterior, observamos un mayor nivel de colesterol total y triglicéridos en los LNP. Otros estudios que han analizado la asociación entre el polimorfismo rs4988235d del gen LCT, así como otros genes asociados con el metabolismo de la lactosa, han hallado que los sujetos persistentes a la lactasa presentan una protección contra la hipercolesterolemia (Silander K et al, 2008; Wagh K et al, 2012). Corella D et al manifestó no haber encontrado asociaciones con los niveles plasmáticos en el estudio PREDIMED debido a la influencia de la medicación en esta población de alto riesgo cardiovascular (Corella D et al, 2011 (a)). Además, recientes investigaciones han evidenciado los beneficios del consumo de lácteos y son, como se ha visto anteriormente, los individuos LP, los que consumen en mayor grado este tipo de productos. Los péptidos presentes en los lácteos, así como el calcio, podrían tener beneficios directos en la sensibilidad a la insulina, presión arterial y nivel de colesterol (Fumeron et al, 2011; Friedich DC et al, 2014; Thorning TK et al, 2016). Los resultados obtenidos en este estudio, confirman lo expuesto anteriormente, ya que detectamos un mayor riesgo de hipercolesterolemia en los hombres que presentaban un bajo consumo de lácteos.

5.5.2 Polimorfismos de genes relacionados con el ciclo circadiano

5.5.2.1 Polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK

El sistema circadiano es un sistema suprafisiológico que regula las funciones biológicas cada 24 horas, como la homeostasis de la glucosa,

temperatura, presión sanguínea, tono en la arteria coronaria y frecuencia cardíaca. Los genes diana del complejo BMAL1/CLOCK están relacionados con la expresión circadiana de las vías metabólicas nombradas (Valenzuela FJ et al, 2016). En el presente trabajo estudiamos diferentes polimorfismos presentes en los genes anteriormente nombrados.

Las frecuencias obtenidas en la población estudiada para el alelo menor G del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK es similar a la observada en otras poblaciones de origen caucásico; estudio PREDIMED (Corella D et al, 2016 (a)) y estudio GOLDN (Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network) (Garaulet M et al, 2009; Garaulet M et al, 2010 (a)). Sin embargo, este alelo presenta una frecuencia más elevada en población sudamericana (0,33) (Sookoian et al, 2008).

El sueño y los ritmos circadianos están intrínsecamente vinculados y se encuentra influenciado tanto por la homeostasis del sueño como por la fase circadiana (Borbély AA, 1982; Sehgal A y Mignot E, 2011; Parsons MJ et al, 2014). Los ritmos circadianos son ciclos diarios que afectan a una amplia gama de efectos fisiológicos y de comportamiento, incluyendo el ciclo sueño-vigilia (von Schantz M, 2008; Sehgal A y Mignot E, 2011; Parsons MJ et al, 2014). Variaciones genéticas en varios genes circadianos han sido asociadas con diferentes resultados de sueño en animales y en humanos, afectando al patrón y a los trastornos del sueño. Genes como el CLOCK, *Cryptochrome* (CRY1), *period* (PER1, PER2, PER3) o BMAL (von Schantz M, 2008; Zhang L et al, 2013; Lee KA et al, 2015; Song HM et al, 2016) pueden desempeñar un papel en la regulación del reloj circadiano y de la homeostasis del sueño. Estudios en gemelos sugieren que la influencia genética es causante de las variaciones observadas en la preferencia diurna, la calidad del sueño y la duración del sueño (Sehgal A y Mignot E, 2011; Parsons MJ et al, 2014). En este trabajo de investigación, respecto al polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK y el sueño, no se detectaron diferencias entre las variantes genéticas y la duración del sueño, ni sobre los patrones de sueño en referente a la siesta o la hora de despertarse. Sin embargo, se vio como los portadores del alelo menor G reportaron presentar una mayor calidad del sueño nocturno. Numerosos autores han obtenido diferencias en la calidad del sueño en polimorfismos del gen CLOCK, diferentes al analizado en nuestra población; rs3805148 (Dmitrzak-Węglarz M et al, 2016), rs3736544 (Allebrandt KV et al, 2010; Lee KA et al, 2015), rs9312662 (Allebrandt KV et al, 2010), rs1801260 (von Schantz M, 2008; Zhang L et al, 2013), relacionados estos polimorfismos del gen CLOCK con alteraciones del sueño.

Estos datos indican que la duración y calidad del sueño tienen un componente genético relacionado con el mecanismo circadiano. No obstante, no se ha podido replicar los resultados obtenidos en el presente trabajo, ya que hasta el momento, no existen estudios en la bibliografía que relacionen el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK y la duración o calidad del sueño. Además, Sehgal A y Mignot E manifiestan la dificultad de este tipo de estudio debido a la falta de estandarización en la duración del sueño y de la necesidad de un tamaño de muestra elevado para reproducir los resultados (Sehgal A y Mignot E, 2011). Variaciones en los genes circadianos podrían explicar parte de las anomalías vistas en el apartado 5.2.3 respecto a la calidad del sueño. No obstante, son necesarios más estudios que relacionen polimorfismos en genes circadianos con el patrón de sueño.

En relación con la ingesta dietética, no se observaron diferencias en la adherencia a la DM, en el consumo energético total, en el porcentaje de carbohidratos, proteínas y grasas, aunque en el caso de los lípidos, se encontraron diferencias en el límite de la significación estadística, siendo mayor la cantidad consumida de grasas totales y de AGP en los portadores del alelo G. Similares resultados fueron obtenidos en población de alto riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED (Corella D et al, 2016 (a)). Sin embargo, en el estudio GOLDN, Garaulet M et al, detectaron un mayor consumo de AGM en los portadores del alelo menor G, ejerciendo un efecto protector en estos individuos (Garaulet M et al, 2009).

Varias líneas de evidencia apoyan la conexión entre variantes del gen CLOCK y el sobrepeso y obesidad (Sookoian S et al, 2008). Ratones CLOCK *knockout* presentan hiperfagia, obesidad, desarrollo de Síndrome Metabólico (Turek FW et al, 2005; Garaulet M et al, 2010 (b)), disminución del gasto energético, adiposidad, y alteraciones en el metabolismo lipídico y glucídico (Turek FW et al, 2005). Respecto al presente trabajo, estos efectos fueron vistos en nuestra población, en la que se observó una mayor adiposidad general y visceral en los homocigotos del alelo mayor CC, así como un mayor riesgo de obesidad, de perímetro de la cintura, de hiperglucemia y de prevalencia de DMT2 (CC: 6% vs CG/GG: 3,5%). Coincidiendo con nuestros resultados, Corella D et al, detectaron en el estudio PREDIMED menores valores respecto a los parámetros antropométricos (peso, IMC y perímetro de la cintura) en los sujetos portadores del alelo G (Corella D et al, 2016 (a)). Además, se ha visto en numerosas investigaciones la relación entre el gen CLOCK y la obesidad, y concretamente un mayor riesgo de obesidad en los homocigotos CC del polimorfismo rs4580704 (Turek FW et al, 2005; Sookoian S et al, 2008; Garaulet M et al, 2009; Garaulet M

et al, 2010 (b); Garaulet M et al, 2010 (c); Zhang L et al, 2013; Corella D et al, 2016 (a)). Asimismo, nuestros resultados respecto a la hiperglucemia son apoyados por estudios previos en población caucásica que reportaron menores niveles de glucosa plasmática y una menor prevalencia de DMT2 en los portadores del alelo menor (Garaulet M et al, 2009; Marcheva B et al, 2013; Corella D et al, 2016 (a); Valenzuela FJ et al, 2016). Del mismo modo, estos autores obtuvieron mejoras en la sensibilidad a la insulina o en el nivel de glucemia solo cuando las concentraciones de AGM fueron más elevadas. Estos resultados fueron replicados en el caso de la glucemia en este trabajo en población general mediterránea.

Por otra parte, no se detectaron en la población general estudiada asociaciones entre el polimorfismo rs4580704 y el nivel de lípidos plasmáticos, como colesterol total, c-LDL, c-HDL, y TG. Coincidentes con los resultados observados en este trabajo son los procedentes de otros estudios realizados por Corella D y Garaulet M (Garaulet M et al, 2009; Corella D et al, 2016 (a)), así como otros vistos en diferentes polimorfismos del gen CLOCK (Scott EM et al, 2008; Sookoian S et al, 2008).

Estos resultados fortalecen la conexión entre las variantes genéticas en los genes circadianos, las alteraciones metabólicas y el riesgo cardiovascular. Además, se ha asociado la variante de riesgo CC del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK a una peor calidad del sueño y un peor perfil cardiometabólico. Debido a la interconexión de estas tres variables, es necesario realizar más estudios que revelen los mecanismos de enlace entre los genes circadianos, la calidad del sueño y las afectaciones cardiometabólicas.

Por otro lado, se ha evidenciado que las enfermedades comunes tienen una contribución genética considerable, aunque sólo una proporción de enfermedades complejas se explica por los genes candidatos establecidos, señalando la importancia de los efectos ambientales y las interacciones gen*ambiente en enfermedades complejas como la obesidad y enfermedad cardiovascular (Lin E et al, 2017).

Además, la interacción entre los genes del reloj circadiano y factores del estilo de vida, como el consumo de alcohol, el tabaquismo y la actividad física, no se ha evaluado completamente en estudios de asociación anteriores. En el apartado 5.2.2 se ha visto la controversia existente entre el hábito tabáquico y el peso. Así, en esta población se encontró una interacción entre el polimorfismo rs4580704 y el tabaco modulando el peso de los individuos (p interacción rs4580704*tabaco=0,039). De modo que los portadores del alelo menor G presentan mayor peso frente a los homocigotos CC solo en los hombres fumadores. Esta modulación del efecto

del polimorfismo sobre el peso según el hábito tabáquico no se ha evaluado en estudios previos. Sin embargo, se ha observado en otros genes circadianos, una potente interacción gen-ambiente entre el gen PER3 y el RORB (*Retinoic acid-related Orphan Receptors*) con el tabaco teniendo efectos en el SM (Lin E et al, 2017). Además, se ha visto que el tabaco ambiental modula la expresión del gen BMAL1. Estudios en ratones han detectado como la exposición al humo de tabaco alteró la expresión génica de genes circadianos en pulmón y cerebro (Hwang JW et al, 2014). Esto podría explicar los resultados obtenidos en el presente trabajo, ya que el BMAL1 forma un complejo con el gen CLOCK, teniendo ambos un papel fundamente en la regulación de la función de los ritmos circadianos (Lee KA et al, 2015; Song HM et al, 2016). Así pues, son necesarios más estudios en humanos que evalúen la interacción gen CLOCK*tabaco hallada en este estudio.

5.5.2.2 Polimorfismo rs1982350 del gen BMAL

El sistema circadiano controla los estados de sueño y vigilia, los ciclos de ayuno y alimentación, organizando las funciones biológicas o procesos fisiológicos, tal y como se ha visto anteriormente (Turek FW et al, 2005). El gen BMAL1 forma parte de los genes circadianos, el cual actúa formando un heterodímero con el gen CLOCK activando la transcripción de los genes circadianos. Los genes circadianos son importantes en la regulación de la homeostasis de la glucosa, por esto, efectos en este gen han sido vinculados a infertilidad, problemas con la gluconeogénesis y lipogénesis y alteraciones en el patrón del sueño (Song HM et al, 2016).

En este trabajo se estudió el polimorfismo rs1982350 del gen BMAL. La frecuencia del alelo T en esta población general es similar a la vista en población blanca americana (0,35) (McCarthy MJ et al, 2011), pero sin embargo, en población del norte de Europa y de la India, el alelo menor T presenta una prevalencia más elevada que en la población analizada (Englund A et al, 2009; Kovanen L et al, 2010; Dmitrzak-Węglarz M et al, 2016; Rajendran B et al, 2016).

En la población estudiada se detectaron diferencias en el patrón y calidad del sueño en el polimorfismo rs1982350, pero sin observarse una tendencia clara entre los genotipos. Un estudio reciente en población polaca observó asociaciones entre el gen BMAL1 y la calidad subjetiva del sueño (Dmitrzak-Węglarz M et al, 2016). Además, se ha detectado como deprivaciones del sueño disminuyen la expresión del gen BMAL1. (Cedernaes J et al, 2015). Los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación pueden deberse a situaciones ambientales, como

laborales, familiares o personales que determinan en muchas ocasiones el patrón o calidad del sueño. Por esto, es necesario otros estudios que asocien la calidad y el patrón del sueño con los genes del sueño.

Se ha visto en modelos animales como el gen *Bmal1* regula el metabolismo de la energía mitocondrial para mantener una normal secreción de insulina estimulada por glucosa. Su interrupción conduce al desarrollo de diabetes debido a la pérdida de esta capacidad. Los ratones con una delección de *Bmal1*, desarrollan hiperglucemia e hipoinsulinemia, lo que sugiere la disfunción de las células β . Sin embargo, los mecanismos subyacentes no son totalmente conocidos (Rudic RD et al, 2004; Woon PY et al, 2007; Lee J et al, 2011; Huang Y et al, 2017). Asimismo, se ha detectado en humanos que el deterioro de los genes del reloj circadiano como el *CLOCK*, *BMAL1*, *CRY1* y *CRY2* y los *Period Circadian Clock* (1, 2 Y 3) contribuyen a la disminución de la tolerancia a la glucosa, la función defectuosa de las células β y el desarrollo de DMT2 (Huang Y et al, 2017).

Por otra parte, estudios en humanos han mostrado que la expresión del gen *BMAL1*, *PER1* Y *PER3* es significativamente menor en los individuos con DMT2 respecto a los sujetos sin diabetes, conjuntamente, el nivel de expresión se correlaciona de forma inversa con los niveles de HbA1c (Ando H et al, 2005; Ando H et al, 2009; Huang Y et al, 2017).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo apoyan los resultados detectados por los estudios vistos previamente. Variantes genéticas del polimorfismo rs1982350 del gen *BMAL1* se asocia con el nivel de glucemia. Los individuos CC presentan una mayor concentración de glucosa respecto a los portadores del alelo T, manteniendo esta significación al realizar un análisis multivariante. Polimorfismos presentes en el gen *BMAL1* han sido asociados con la prevalencia de DMT2 en estudios en humanos y en modelos animales, reforzando la contribución del sistema circadiano a la etiología de la DMT2 (Woon PY et al, 2007; Pappa KI et al, 2013; Corella D et al, 2016 (a)). Sin embargo, existe controversia respecto a las variantes genéticas del gen *BMAL1* y el estado de hiperglucemia, ya que diversos estudios en humanos no encontraron ninguna asociación entre diferentes polimorfismos del gen *BMAL1* y los niveles de glucosa (Kelly MA et al, 2012; Pappa KI et al, 2013; Yamaguchi M et al, 2015). Además, solo hemos hallado en la bibliografía actual un estudio que analiza el polimorfismo rs1982350 estudiado en esta población, con la obtención de resultados contradictorios a los vistos en el presente trabajo (Englund A et al, 2009). Las divergencias existentes entre estos estudios pueden ser debidas a las diferencias entre las poblaciones analizadas y a la variación en la prevalencia de los genotipos

del polimorfismo de interés. Por esto, es necesario la realización de más estudios que repliquen los resultados obtenidos en este trabajo de investigación.

Por último y respecto a los resultados obtenidos en esta población en el polimorfismo rs1982350 del gen *BMAL1*, se detectó un mayor nivel de grasa visceral en los homocigotos CC que tras ajustar por variables de confusión, se perdió la significación estadística. Además de la asociación con el metabolismo de la glucosa, se ha visto que la inactivación de *Bmal1* en modelos animales altera la adipogénesis, pudiendo los resultados obtenidos en este trabajo coincidir con las variaciones vistas en ratones (Woon PY et al, 2007).

5.5.2.2 Polimorfismo rs10830963 del gen *MTNR1B*

MTNR1B es un receptor de la hormona melatonina que se encuentra regulada circadianamente y cuya función es la regulación del sueño y la homeostasis de la glucosa (Marcheva B et al, 2013).

En el presente trabajo, la frecuencia alélica del polimorfismo rs10830963 del gen *MTNR1B* es similar a la encontrada en otros estudios realizados en población europea (G: 0,32) (Lyssenko V et al, 2009; Grotenfelt NE et al, 2016; Ollila HM et al, 2016) y en población americana (Liu C et al, 2010). Sin embargo, en otros estudios realizados en población asiática, la prevalencia del alelo minoritario fue mayor (0,42) (Liu C et al, 2010; Ling Y et al, 2011) que la hallada en nuestra población.

En la población estudiada se detectaron diferencias en la calidad del sueño autorreferido según el polimorfismo rs10830963, siendo los participantes GG los que reportaron tener una menor prevalencia de sueño nocturno reparador. Diversos estudios han analizado la asociación entre el polimorfismo rs10830963 del gen *MTNR1B* con heterogeneidad en los resultados. Diversos autores no hallaron ningún efecto del polimorfismo rs10830963 del gen *MTNR1B* en las alteraciones del sueño reportadas (Liu C et al, 2010; Tare A et al, 2014; Lane JM et al, 2016). Por el contrario, otros estudios observaron una tendencia entre el polimorfismo estudiado y la dificultad para mantener el sueño (Olsson L et al, 2011; Ollila HM et al, 2016), siendo concordantes con nuestros resultados. Estas disconformidades pueden ser debidas al diferente tipo de población estudiado, así como al tamaño de muestra. Además, la inexactitud del sueño autorreferido del individuo y las situaciones ambientales que influyen en el patrón del sueño pueden influir en la heterogeneidad de resultados. Por esto, futuros estudios son necesarios para evaluar

la calidad del sueño en los genes reguladores del ciclo circadiano, debido a la importancia de sus posibles efectos.

Por otra parte, se ha visto que el receptor MTNR1B y la melatonina conjuntamente juegan un papel importante en la homeostasis de la glucosa (Grotenfelt NE et al, 2016). Numerosos estudios han indicado que el polimorfismo rs10830963 del gen MTNR1B se asocia con elevados niveles de glucosa sanguíneos, disminución de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, así como una disminución de la sensibilidad a la insulina. Concretamente, se ha visto en diferentes poblaciones que el alelo G confiere un mayor riesgo de DMT2 (Mulder H et al, 2009; Bouatia-Naji N et al, 2009; Lyssenko V et al, 2009; Andersson EA et al, 2010; Liu C et al, 2010; Tare A et al, 2014; Grotenfelt NE et al, 2016; Ollila HM et al, 2016). No obstante, Liu C et al vio que el efecto del polimorfismo sobre la glucosa en los asiáticos tendió a ser menor que en los europeos (Liu C et al, 2010), o incluso no efecto (Been LF et al, 2012). Además, estudios en mujeres gestantes mostraron que las portadoras del alelo de no riesgo C del polimorfismo rs10830963 presentaban mayor riesgo de diabetes gestacional (Huopio H et al, 2013; Grotenfelt NE et al, 2016), así como mayores beneficios en los valores de glucemia tras una intervención en el estilo de vida (Grotenfelt NE et al, 2016).

Los resultados obtenidos en el presenta trabajo concuerdan con lo visto en los estudios referentes. Homocigotos GG de la población general estudiada presentaron mayores niveles de glucemia basal incluso tras realizar análisis multivariantes. Sin embargo, al estudiar el riesgo de DMT2 no se obtuvieron resultados concluyentes. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Lyssenko V et al, el cual obtuvo una asociación entre los niveles de glucosa y el ser portador del alelo G, pero sin embargo el riesgo obtenido fue muy modesto (Lyssenko V et al, 2009).

Teniendo en cuenta el importante papel de la melatonina en la modulación de los ritmos circadianos y la duración del sueño, así como la asociación del polimorfismo rs10830963 del gen MTNR1B con la glucosa plasmática (Liu C et al, 2010) y la asociación del insomnio y la corta duración del sueño con la DMT2 (Cappuccio FP et al, 2010; Tare A et al, 2014), se ha planteado que la calidad del sueño podría ser un mediador entre variantes genéticas del MTNR1B y la DMT2 (Olsson L et al, 2011; Ollila HM et al, 2016). Los individuos portadores del alelo G del rs10830963 podrían extender la producción de melatonina durante la mañana, teniendo los sujetos más madrugadores un mayor riesgo de DMT2. La ingesta temprana de alimentos en estos individuos coincide con niveles altos de

melatonina, lo que conduce a una disminución de la tolerancia a la glucosa y mayor riesgo de DMT2 (Olsson L et al, 2011; Lane JM et al, 2016). Sin embargo, nuestro estudio no proporcionó ninguna evidencia entre un mayor riesgo de hiperglucemia y el patrón del sueño según el polimorfismo rs10830963. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros estudios, lo que sugiere que la duración del sueño y la DMT2 no comparten los mecanismos genéticos causales (Olsson L et al, 2011; Tare A et al, 2014). En cambio, otros autores no detectaron asociaciones en el patrón del sueño entre el rs10830963 y los niveles de glucosa basal (Gao K et al, 2016; Ollila HM et al, 2016). Por todo esto, sería necesario la replicación de los resultados obtenidos en el presente trabajo en un mayor tamaño muestral y en diferente tipo de población.

Con relación a otros factores asociados a la obesidad, se observó en la población estudiada un mayor riesgo de los portadores del alelo G de hipertensión, hipertrigliceridemia y obesidad central. Estos resultados han sido replicados en el caso de la HTA, en un estudio realizado en población caucásica en el que los portadores del genotipo GG fueron los que tuvieron un mayor riesgo de tensión arterial (Huber M et al, 2013). Respecto a la obesidad e hipertrigliceridemia no hemos visto hasta el momento ninguna referencia a esta asociación en el polimorfismo rs10830963 (Ling Y et al, 2011). Sin embargo, se ha detectado asociaciones estadísticamente significativas en otros polimorfismos y estas variables de interés. El polimorfismo rs8192552 del gen MTNR1B se asoció a un mayor riesgo de obesidad en población francesa y danesa (Andersson EA et al, 2010), de la misma forma, el polimorfismo rs8192552 del mismo gen se relacionó con mayor riesgo de obesidad en población francesa y danesa (Andersson EA et al, 2010).

Estos resultados y los vistos anteriormente en el gen CLOCK y BMAL destacan la importancia del ritmo biológico en la regulación metabólica (Mulder H et al, 2009). Aun así, es necesaria la replicación de los resultados obtenidos para ayudar a entender el mecanismo causal entre el sueño, las variantes genéticas y la obesidad y enfermedades relacionadas.

5.5.3 Polimorfismos de genes relacionados con la obesidad

5.5.3.1 Polimorfismo rs9939609 del gen FTO

La obesidad tiene un fuerte componente genético y muchas de las regiones de genes que pueden influir en la predisposición a ganar peso aún no se conocen.

Hasta la fecha, polimorfismos en el gen (FTO) parecen tener los efectos más importantes sobre la susceptibilidad a la obesidad (Razquin C et al, 2011; Bjørnland T et al, 2017). En el presente estudio se analizó el polimorfismo rs9939609, una de las variantes genéticas del gen FTO más estudiada.

En la población estudiada, la frecuencia alélica del alelo menor fue similar a la obtenida en otros estudios realizados en población europea (0,41) (Frayling TM et al, 2007; Qi Q et al, 2014) y población blanca americana, pero esta prevalencia fue ligeramente inferior a la presentada por individuos afroamericanos (0,47) y muy superior a la hallada en población asiática (0,12-0,20). Estos resultados se han obtenido de un metaanálisis realizado por Qi Q et al, en el que analizó 40 estudios de diferentes poblaciones (Qi Q et al, 2014).

La obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2, y las variantes genéticas que influyen en el desarrollo de la obesidad también pueden predisponer a la diabetes tipo 2. Estudios de asociación a escala genómica dedicados a encontrar genes relacionados con la DMT2 identificaron el polimorfismo rs9939609 en el gen FTO que predispone a DMT2. Sin embargo, algunos autores expresan que la DMT2 es un riesgo secundario a la obesidad, es decir, la predisposición a la DMT2 se produce a través de su efecto sobre el IMC (Frayling TM et al, 2007; Andreasen CH et al, 2008; Li S et al, 2011; Vasan SK et al, 2014). En la población estudiada se detectó una fuerte asociación entre el polimorfismo rs9939609 y el nivel de glucosa tras ajustar por variables de confusión, siguiendo los resultados obtenidos en los estudios anteriores. Pero no obstante, la asociación entre el polimorfismo y la DMT2 en esta población fue IMC independiente, ya que tras ajustar por la variable IMC, se mantuvo la significación estadística. Estos resultados sugieren que la variante genética estudiada podría predisponer a los portadores del alelo de riesgo a desarrollar DMT2 en umbrales más bajos de obesidad. Además, esta asociación independiente del IMC podría explicar por qué no todos los individuos con obesidad desarrollan diabetes mellitus tipo 2. Recientes estudios en población joven y adulta corroboran lo visto en el presente estudio (Miranda-Lora AL et al, 2017; Yang Y et al, 2017). Una posible explicación de la influencia del gen FTO en la DMT2 es el papel de este gen en la regulación de la homeostasis de la glucosa, posiblemente mediante el efecto inhibitorio de la glucosa y la insulina en la expresión de genes gluconeogénicos en el hígado, sugiriendo además, que alteraciones en la expresión hepática de la FTO pueden conducir a alteraciones en el control glucémico en la DMT2 (Mizuno TM et al, 2017; Yang Y et al, 2017).

Numerosas investigaciones han asociado la variante minoritaria del gen FTO con un mayor peso corporal y un mayor riesgo de obesidad en diferentes poblaciones (Frayling TM et al, 2007; Corella D et al, 2011 (b); Razquin C et al, 2011; Wing MR et al, 2011; Qi Q et al, 2014; Sailer C et al, 2016; Vimalaewaran KS et al, 2016), además de presentar mayor grasa corporal (Berentzen T et al, 2008). Sin embargo, en nuestra población no se obtuvo asociación entre el IMC y la masa grasa con el polimorfismo rs9939609, siguiendo los resultados obtenidos por otros autores en población caucásica (Jacobsson JA et al, 2009; Corella D et al, 2011 (b)). Una razón podría subyacer en el hecho de que dichas asociaciones se han puesto de manifiesto en niños, adolescentes o población adulta de mediana edad (Hubacek JA et al, 2009; Bjørnland T et al, 2017). Por esto, se estudió en el presente trabajo la asociación entre el IMC y el polimorfismo en diferentes grupos de edad, obteniendo diferencias significativas en los jóvenes y población de mediana edad. Estos resultados fueron corroborados por otros estudios que mostraron que con la edad la asociación entre variantes del gen de la FTO y obesidad o IMC tiende a disminuir (Frayling TM et al, 2007, Qi L et al, 2008; Corella D et al, 2011 (b)), o incluso desvanecer su efecto en población de más de 60 años (Bjørnland T et al, 2017).

Pese a la hegemonía del gen FTO, se ha visto en algunos estudios un efecto modesto del alelo menor, debido probablemente a la interacción con otros factores que pueden bajo ciertas condiciones aumentar o disminuir el efecto del gen. La modulación de los factores del estilo de vida (dieta, ejercicio o tabaco) sobre el impacto del gen FTO en la obesidad solo se ha dilucidado en parte (Sonestedt E et al, 2009; Bjørnland T et al, 2017), ya que actualmente existen resultados contradictorios respecto a estas interacciones (Yang J et al, 2012; Qi Q et al, 2014; Sailer C et al, 2016).

En relación al conjunto de la dieta, en el presente estudio no detectamos diferencias en el consumo energético diario y de macronutrientes, mostrando resultados similares a los obtenidos en otras investigaciones (Qi Q et al, 2014; Sailer C et al, 2016). Estos datos sugieren que otros aspectos de la dieta o del estilo de vida contribuyen al riesgo de obesidad. Por esto, se estudió la interacción entre componentes de la dieta y el gen FTO, y se detectó en la población estudiada un mayor riesgo de obesidad en los homocigotos del alelo de riesgo cuando éstos presentaban un consumo de AGS elevado y consecuentemente, cuando el consumo de AGM era bajo. Respecto a esta interacción, existen también resultados discordantes (Qi Q et al, 2014; Sailer C et al, 2016). Nuestros resultados son respaldados por otras investigaciones que observaron que un consumo alto en grasas y AGS acentúa la susceptibilidad de la variante de riesgo de la FTO en la obesidad (Sonestedt E et al, 2009; Corella D et al, 2011 (b); Przeliorz-Pyszczyk A et al, 2017). Corella D et al sugiere que el consumo elevado de AGS es más

relevante sobre el efecto en el gen FTO en la obesidad que la propia ingesta de grasa total. Estudios adicionales en población mediterránea son necesarios para corroborar los resultados obtenidos en este trabajo sobre los efectos de una dieta alta en AGM en el gen de la FTO sobre el IMC y factores asociados, ya que los mecanismos biológicos subyacentes a esta interacción siguen siendo desconocidos.

Numerosos estudios han demostrado una significativa interacción entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y la actividad física que modula la asociación de esta variante con el IMC y la obesidad (Corella D et al, 2011 (b); Kilpeläinen TO et al, 2011; Qi Q et al, 2014; Vimalaewaran KS et al, 2016; Bjørnland T et al, 2017), aunque algunos autores no han hallado estos resultados de interacción (Berentzen T et al, 2008; Rankinen T et al, 2010; Sailer C et al, 2016). Por consiguiente, en el presente trabajo, pese a que no se detectó una interacción significativa entre el rs9939609*AF, se detectó que el alelo A solo se asociaba con mayor IMC en individuos sedentarios y, sin embargo, en individuos activos esta asociación desaparecía. Estos resultados son consistentes con los hallados en otros estudios realizados en diferentes poblaciones étnicas, en niños, adolescentes y adultos. Bjørnland T et al ha demostrado recientemente que un nivel de actividad física alto atenúa la predisposición genética del alelo de riesgo del gen FTO sobre el IMC y la obesidad central. Además, este efecto fue más importante en los individuos más jóvenes (Bjørnland T et al, 2017). Otros estudios anteriores también han demostrado de manera similar la influencia del sedentarismo sobre la asociación del alelo A del rs9939609 y parámetros relacionados con la obesidad (Andreasen CH et al, 2008; Jacobsson JA et al, 2009; Sonestedt E et al, 2009; Mitchell JA et al, 2010; Corella D et al, 2011 (b)); Vimalaewaran KS et al, 2016), disminuyendo incluso un 27% el riesgo de obesidad en los portadores del alelo de riesgo (Kilpeläinen TO et al, 2011).

En conclusión, el polimorfismo rs9939609 localizado en el gen FTO ha mostrado una asociación con el nivel de glucosa sanguínea en el conjunto de la población, así como un mayor riesgo de obesidad en población joven o de mediana edad. Además, se ha observado que la asociación entre el polimorfismo rs9939609 y el IMC está modulado por la calidad de la dieta y por la realización de ejercicio físico, poniendo de manifiesto la importancia del tratamiento individualizado para la prevención de la obesidad.

5.5.3.2 Polimorfismo rs17782313 del gen MC4R

En esta población se ha analizado el polimorfismo rs17782313 situado a 188Kb del gen MC4R. La frecuencia del alelo menor C fue similar a la observada en población europea (Kring SI et al, 2010; Roswall N et al, 2014) y sudamericana (Martins MC et al, 2016). En individuos americanos y afroamericanos, sin embargo, la frecuencia del alelo C fue ligeramente superior (Qi L et al, 2008; Liu G et al, 2010), así como inferior en el caso de los asiáticos (Xi B et al, 2012).

Diversos estudios de GWA han identificado variantes genéticas del gen MC4R como principales determinantes de la obesidad, y es concretamente el polimorfismo rs17782323 uno de los polimorfismos de este gen más influyente en el exceso de peso corporal (Loos RJ et al, 2008; Thorleifsson G et al, 2009; Xi B et al, 2012; Leońska-Duniec A et al, 2016; Rotter I et al, 2016). Numerosos hallazgos, han establecido que esta variante del gen MC4R influye en la masa grasa, perímetro de la cintura, peso y riesgo de obesidad en diferentes poblaciones (Loos RJ et al, 2008; Qi L et al, 2008; Loos RJ, 2011; Xi B et al, 2012; Leońska-Duniec A et al, 2016). Además, estudios recientes han relacionado esta variante con los niveles de c-HDL y de TA diastólica (Rotter I et al, 2016). El mecanismo biológico que vincula al polimorfismo rs17782313 con la obesidad se desconoce hasta el momento, pero al situarse en la región del gen MC4R, podría estar implicado en la regulación de la ingesta y el gasto energético (Leońska-Duniec A et al, 2016). Si bien, existe controversia respecto a la función en la termogénesis del MC4R (Farooqi IS et al, 2003; Xi B et al, 2012).

En la población estudiada, los homocigotos CC mostraron un mayor peso, IMC, perímetro de la cintura, grasa visceral y riesgo de obesidad que los portadores del alelo mutado T. Estos resultados respaldan los resultados obtenidos por otras investigaciones (Farooqi IS et al, 2003; Loos RJ et al, 2008; Thorleifsson G et al, 2009; Hainerová IA et al, 2011). Rotter I et al, encontraron en los portadores del alelo T un menor perímetro de la cintura, menor IMC y menor grasa visceral (Rotter I et al, 2016). Farooqui IS et al justifica el mayor nivel de peso y masa grasa debido a la hiperfagia producida en los pacientes con deficiencia de MC4R (Farooqi IS et al, 2003). Diversos estudios han mostrado que el efecto del polimorfismo es género dependiente, aunque los resultados no son concluyentes, y además, se desvanece la predisposición con la edad (Bjørnland T et al, 2017). En el presente estudio los efectos del polimorfismo rs17782323 fue más pronunciado en hombres que en mujeres, siguiendo los resultados obtenidos en población francesa (Cauchi S et al, 2009). Sin embargo, en otras poblaciones de origen caucásico la asociación fue más acentuada en mujeres (Liu G et al, 2010; Bjørnland T et al,

2017). Estos contrastes entre hombres y mujeres pueden atribuirse a la influencia hormonal y a las diferencias en los depósitos de tejido adiposo según el género (Bjørnland T et al, 2017). Por esto, sería necesario la realización de futuros estudios que dilucidaran la posible modulación del sexo en la asociación entre el polimorfismo y la obesidad y parámetros asociados.

Por otro lado, el polimorfismo rs17782313 también se ha relacionado con el desarrollo de la resistencia a la insulina y la DMT2 (Loos RJ et al, 2008; Qi L et al, 2008; Thorleifsson G et al, 2009; Leńska-Duniec A et al, 2016), no obstante, esta asociación no ha sido confirmada por otros autores (Haupt A et al, 2009). Asimismo, también existe controversia en el origen del efecto diabetogénica de este polimorfismo. Algunos estudios han reportado el papel de la obesidad en esta variable, ya que el aumento de peso se asocia con un aumento de la resistencia a la insulina y consecuentemente con el desarrollo de DMT2s (Zobel DP et al, 2009; Rotter I et al, 2016), sin embargo, otros autores obtuvieron esta asociación independientemente del IMC (Qi L et al, 2008). En esta población no se ha encontrado asociación con la DMT2, pudiendo ser indicador del efecto del rs177823123 sobre el desarrollo de diabetes no vinculado a la obesidad (Qi L et al, 2008).

Varios estudios han probado la hipótesis de que el aumento del riesgo de obesidad en el polimorfismo rs17782313 se produce a través de su influencia en el consumo de alimentos (Farooqi IS et al, 2003; Loos RJ, 2011). El alelo de riesgo C predispone a una mayor ingesta de energía total y de consumo de grasa dietética (Farooqi IS et al, 2003). Qi et al detectó que la obesidad asociada a la variante rs17782313 presentaba un alto consumo de energía total, y una elevada ingesta de grasas y proteínas. Este estudio justifica el hallazgo encontrado por la presencia de trastornos por atracón, hiperfagia y mayor consumo energético en los individuos portadores del alelo de riesgo, ya que una de las funciones del gen MC4R es la regulación de la ingesta (Qi et al, 2008). Sin embargo, otros estudios no pudieron confirmar esta asociación con factores dietéticos (Loos RJ, 2011). Respecto a la población de este trabajo, no se detectaron diferencias en el consumo energético y de grasas según el polimorfismo rs17782313, no obstante, se detectó una menor calidad de la dieta de los homocigotos CC respecto a los otros genotipos, ya que se vio una mayor ingesta de alimentos con alto contenido en grasas (tocino, margarina o manteca), pudiendo contribuir al desarrollo de obesidad. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos por otros estudios que mostraron un comportamiento no saludable en los portadores del alelo de riesgo (Loos RJ, 2011).

Por otro lado, diversos estudios han analizado la modulación de los efectos del polimorfismo por factores ambientales. Sin embargo, aunque se ha indicado que este alelo puede ser modulado por el estilo de vida, como la actividad física o la dieta (Leońska-Duniec A et al, 2016; Bjørnland T et al, 2017), no se han detectado en el presente trabajo interacciones significativas entre la ingesta de alimentos o la actividad física con el polimorfismo rs17782313 en la determinación de fenotipos relacionados con la obesidad o la DMT2 (Qi L et al, 2008).

En conclusión, el polimorfismo rs17782313 localizado en una región en la que se encuentra el gen MC4R se ha asociado con fenotipos relacionados con la obesidad, así como con un mayor riesgo de obesidad en población general. Por otro lado, se ha visto que la calidad de la dieta de los individuos portadores del alelo de riesgo es menor. Futuros estudios son necesarios para replicar los resultados obtenidos en esta población general mediterránea.

5.5.4 Polimorfismos de genes relacionados con factores asociados a la obesidad

5.5.4.1 Polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina y la disfunción pancreática de células β , resultante de la interacción de factores genéticos y ambientales (Ng MC et al, 2008). Estudios de GWA han identificado diferentes polimorfismos ubicados en el gen SLC30A8 como un loci susceptible para la DMT2. Este gen se expresa exclusivamente en las células beta productoras de insulina y codifica un transportador de zinc implicado en la biosíntesis de la insulina (Sladek R et al, 2007; Ng MC et al, 2008). En el presente trabajo se ha analizado el polimorfismo rs3802177 de este gen.

No se han encontrado referencias en la literatura científica que examinaran este polimorfismo en población ibérica o europea. De modo que para realizar una mayor comparación entre las frecuencias obtenidas en la población estudiada con las observadas en otras poblaciones se referenciaron las frecuencias disponibles en la base de datos Hapmap (<http://hapmap.org>). De esta manera, la frecuencia del alelo menor T del polimorfismo rs3802177 obtenida en el presente trabajo (0,26) fue similar a la indicada para la población europea (0,24). En cambio, la frecuencia del alelo menor fue muy superior a la encontrada en población africana (0,07) y muy por debajo de la encontrada en población asiática (0,42) (Horikawa Y et al, 2008; Liang Z et al, 2010).

Polimorfismos en el gen SLC30A8 pueden producir defectos en la secreción de insulina debido a una deficiente producción de la proteína transportadora de cinc. Por este motivo, el SLC30A8 es uno de los genes candidatos para el estudio de la DMT2. Numerosos estudios han analizado la asociación entre polimorfismos del SLC30A8 y los niveles de glucosa e insulina, y es el polimorfismo rs13266634 el más estudiado. Este polimorfismo se encuentra en un completo desequilibrio de ligamiento ($r^2 = 1$) con el polimorfismo rs3802177 estudiado en este trabajo (Horikawa Y et al, 2008; Ng MC et al, 2008). Por este motivo, se hablará indistintamente de los efectos de estos polimorfismos en el estado de hiperglucemia.

Variantes de riesgo de los polimorfismos del gen SLC30A8 se han asociado con un mayor riesgo de DMT2 (Zeggini E et al, 2007; Wu Y et al, 2008; Hu C et al, 2009; Nicolson TJ et al, 2009; Rong R et al, 2009; Voight BF et al, 2010; Shan Z et al, 2014; Salem SD et al, 2014; Cheng L et al, 2015; Fan M et al, 2016). Se conoce poco sobre el mecanismo a través del cual polimorfismos en el gen SLC30A8 confieren una mayor susceptibilidad a la diabetes. Uno de los mecanismos es la posible disfunción de las células beta (Wu Y et al, 2008; Voight BF et al, 2010), que disminuiría la secreción de insulina y/o el procesamiento de proinsulina. No obstante, el efecto visto en humanos es menor que el detectado en modelos animales (Nicolson TJ et al, 2009; Cheng L et al, 2015). Asimismo, otros autores sugieren una disminución en la expresión (Fu Y et al, 2009) o un defecto funcional del transportador de zinc (Kirchhoff K et al, 2008). Futuros estudios serían necesarios para ayudar a entender el mecanismo por el cual polimorfismos en el gen SCL30A8 predisponen a alteraciones en la glucemia.

En el presente trabajo, se obtuvo una asociación significativa entre el alelo menor T del polimorfismo rs3802177 y los niveles de glucosa y de grasa visceral, siendo mayor en los portadores homocigotos TT. Los estudios que han analizado el polimorfismo rs3802177 muestran resultados contradictorios (Horikawa Y et al, 2008; Liang Z et al, 2010; Lin Y et al, 2010; Winkler C et al, 2010). Algunos autores manifiestan la dificultad de asociar estos dos parámetros, debido a la posibilidad que la expresión de SLC30A8 se correlacione con la secreción de insulina y de glucagón, pudiéndose anular parcialmente. Además, existen genes e interacciones gen-ambiente asociados al SLC30A8 que pueden enmascarar el efecto de este polimorfismo en la DMT2 (Kulkarni H ET AL, 2016). Respecto a las diferencias de estos estudios con el presente trabajo, una de las causas principales puede ser la población estudiada, ya que en esta investigación se compone de población joven o de mediana edad, y se ha observado un mayor efecto del

polimorfismo estudiado en la población joven, tal y como se ha detectado en este estudio (Kulkarni H ET AL, 2016). Otras de las causas con la que hipotetizamos acerca del efecto del alelo menor en la DMT2 (alelo de riesgo C en población asiática), es el origen de la población y las prevalencias alélicas. Los estudios a los cuales hacemos referencia son de población asiática, cuya frecuencia alélica (T) es mayor a la vista en nuestra población. Asimismo, el estilo de vida y la alimentación de las dos poblaciones son muy diferentes. Igualmente, la prevalencia del alelo menor en nuestra población fue muy baja, factor que puede ser determinante en las determinaciones.

Siguiendo con los resultados obtenidos en este trabajo se observó un menor efecto de este polimorfismo en población obesa, ya que solo se observaron diferencias según el genotipo del rs3802177 en los no obesos. Estos resultados coinciden con los reportados por Hu C et al, indicando que el efecto del polimorfismo es independiente del IMC (Hu C et al, 2009). Por otra parte, se observó un mayor riesgo de obesidad en los portadores del T respecto a los homocigotos CC. Sin embargo, no hemos visto resultados similares a los nuestros, ya que el único estudio que estudio el IMC en el polimorfismo rs3802177, fue en población infantil y no obtuvo ninguna asociación (Winkler C et al, 2010). Hu C et al no obtuvieron diferencias en el peso en el rs13266634 (Hu C et al, 2009). Además, se detectó un mayor nivel de grasa visceral en los individuos TT. El exceso de grasa visceral se ha asociado directamente con las consecuencias adversas metabólicas, como la DMT2 (Tchernof A y Després JP, 2013). Sin embargo, no hemos hallado en la bibliografía actual asociación entre el gen SLC3048 y la grasa visceral.

Por todo esto, futuros estudios son necesarios en población mediterránea y europea que ayuden a entender los mecanismos subyacentes por los cuales el polimorfismo de interés se asocia con alteraciones de la glucosa. De la misma forma, sería necesario replicar los resultados obtenidos en este trabajo, ya que hasta el momento no se han publicado estudios que asocien este polimorfismo con DMT2 en población mediterránea.

Por último, se observó una interacción entre la ADM y el polimorfismo rs3802177 del gen SLC0A8. En el presente estudio, se observó solamente en los individuos homocigotos para el alelo mayor CC, un aumento de la glucemia basal cuando la adherencia a la Dieta Mediterránea era baja. No se observaron estas diferencias en los portadores del alelo T. Este hecho se explica por los beneficios conocidos de la DM, ya que se caracteriza por reunir una proporción adecuada entre los macronutrientes, una densidad de energía baja y comidas de bajo índice

glucémico (Willett WC et al, 2002; García-Fernández E et al, 2014). Asimismo, numerosas investigaciones han demostrado los beneficios de la DM sobre el control de los niveles de glucosa, HbA1c y resistencia a la insulina Toobert DJ et al, 2003; Estruch R et al, 2006; Esposito K et al, 2009 (b); Itsiopoulos C et al, 2011; Salas-Salvadó J et al, 2014).

5.5.4.2 Polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2

Diversos estudios de GWA han identificado variantes en el gen TCF7L2 como los predictores genéticos más importantes de DMT2 (Ng MC et al, 2008; Perez-Martinez P et al, 2008; van der Kroef S et al, 2016), y es el polimorfismo rs7903146 la variante más significativa (Sladek R et al, 2007; Cauchi S et al, 2007; Cauchi S et al, 2008; van der Kroef S et al, 2016; Ye D et al, 2016).

En el presente trabajo se ha encontrado una tendencia entre el polimorfismo rs7903146 con una mayor prevalencia de DMT2 en los portadores del alelo T, pese a que la asociación no alcanzó el nivel de significación estadística. Las frecuencias alélicas de este polimorfismo (T: 0,35) son similares a las encontrada en otros países del sur o centro de Europa (Haupt A et al, 2010; Webster RJ et al, 2010; Corella D et al, 2016 (b)) y de población brasileña (de Melo SF et al, 2015), pero superior si se compara con la población del norte de Europa (Roswall N et al, 2014). Por el contrario, en población asiática la frecuencia alélica T es muy ínfima (0,03) (Ng MC et al, 2008).

La asociación entre el polimorfismo rs7901695 y mayor concentración de glucosa o mayor prevalencia de DMT2 ha sido observada en múltiples estudios (Sladek R et al, 2007; Ng MC et al, 2008; Voight BF et al, 2010; Zhang C et al, 2013; Langenberg C et al, 2014; Cintra R et al, 2016; Corella D et al, 2016 (b); van der Kroef S et al, 2016). Sin embargo, algunos estudios realizados en población asiática no encontraron asociación entre este polimorfismo y la DMT2, aunque los autores califican estos resultados como inconsistentes debido a la baja frecuencia del alelo de riesgo en los asiáticos (0,02) (Ye D et al, 2016).

El alelo T se ha asociado con el deterioro de la función de las células β y de la secreción de la insulina debido a una reducción y a cambios morfológicos de los islotes pancreáticos, así como un aumento de la producción de glucosa hepática, mecanismos por los cuales este polimorfismo podría aumentar el riesgo de DMT2 (van der Kroef S et al, 2016). Además, se ha observado una mayor expresión de la proteína TCF7L2 en los portadores del alelo T (Ye D et al, 2016).

Coincidiendo con los resultados obtenidos y referenciados anteriormente en población caucásica entre el polimorfismo rs7903146 y el nivel de glucosa plasmática, se detectó en la población estudiada una mayor concentración glucémica en los homocigotos TT. Sin embargo, no se obtuvieron resultados significativos respecto al riesgo de DMT2 en este polimorfismo. Por el contrario, otros estudios han hallado un riesgo de diabetes significativo en sus investigaciones. Se encontró un valor de riesgo de 1,70 en población francesa (Cauchi S et al, 2007), un riesgo de 1,42 en poblaciones del norte de Europa (Lyssenko V et al, 2007), así como un riesgo estimado de 1,44 por cada alelo T de rs7903146 detectado en un metaanálisis (Zhang C et al, 2013). Estas diferencias con nuestros resultados pueden ser debidas al diseño metodológico de los estudios, a las diferencias en el estilo de vida de las poblaciones y a la presencia de otros polimorfismos asociados con la DMT2 (Grant SF et al, 2006; Voight BF et al, 2010; Langenberg C et al, 2014).

A pesar de la fuerte asociación encontrada en diferentes estudios entre el polimorfismo rs7903146 y la DMT2, algunos autores sugieren que el efecto está modulado por la obesidad (Cauchi S et al, 2008). En este trabajo, se corrigió en el análisis estadístico mediante un análisis multivariante en el que estaba incluida la variable obesidad, detectándose del mismo modo, una asociación significativa del polimorfismo rs7903146 con los niveles de glucosa basal. Estos resultados coinciden con los vistos por Sarzani R et al, en el que se vio una asociación entre el polimorfismo de interés y la DMT2 independiente del IMC. La causa probablemente sea debida a que el TCF7L2 está implicado en la homeostasis de la glucosa en sangre mediante la regulación de la secreción de insulina, sin afectar a la sensibilidad a la insulina (Sarzani R et al, 2008). Del mismo modo, se detectó en la población estudiada un mayor efecto sobre el nivel de glucosa del rs7903146 en los homocigotos TT normopeso respecto a los individuos con obesidad. Corella D et al observó en población de alto riesgo cardiovascular una mayor incidencia de DMT2 en los sujetos no obesos portadores del genotipo TT (Corella D et al, 2016 (b)), así como en otras poblaciones (Kong X et al, 2016).

Por otra parte, se observó en el presente trabajo un menor IMC en los homocigotos del alelo minoritario T, sin llegar a la significación estadística. Este efecto se ha observado en varias publicaciones (Florez JC et al, 2006; Lyssenko V et al, 2007; Cauchi S et al, 2008; Peter I et al, 2012; de Melo SF et al, 2015), sin embargo, otros estudios no pudieron encontrar esta asociación (Stolerman ES et al, 2009; Pecioska S et al, 2010; Gupta V et al, 2013; van der Kroef S et al, 2016). Helgason et al, sugiere que la causa de estas discrepancias es debida a la modulación de esta asociación por la DMT2, ya que correlacionó el gen TCF7L2

con el IMC solamente en los casos de diabéticos y no en los controles. Resultados similares fueron observados por Cauchi et al (2008) (Corella D et al, 2016 (b)). Por esto, es interesante que un polimorfismo pueda conceder conjuntamente mayor riesgo de DMT2 y disminuir el IMC. Los mecanismos involucrados en este proceso no están definidos por el momento.

Actualmente, poco se conoce acerca del papel del gen TCF7L2 en el metabolismo de los lípidos. Se piensa que este gen se encuentra involucrado en la diferenciación de los adipocitos y regulación de las adipocinas (Huertas-Vazquez A et al, 2008; Warodomwicht D et al, 2009 (a); Perez-Martinez P et al, 2012), además, podría participar en la regulación transcripcional de los genes que conducen a la deposición de triglicéridos (Huertas-Vazquez A et al, 2008). A pesar de este posible vínculo, la influencia de las variantes genéticas del TCF7L2 y los niveles lipídicos han sido poco estudiados (Perez-Martinez P et al, 2012).

En el presente estudio, se observó un mayor riesgo de hipertrigliceridemia en los homocigotos TT respecto a los portadores del alelo C. Estos resultados concuerdan con lo visto en otros estudios, en los que los portadores del alelo menor del polimorfismo rs7903146 mostraron una asociación con mayores concentraciones de triglicéridos (Huertas-Vazquez A et al, 2008; Warodomwicht D et al, 2009 (a); Perez-Martinez P et al, 2012; Cintra R et al, 2016). Asimismo, se observó en la población estudiada una mayor concentración de CT, c-LDL y TG en los individuos TT de mayor edad (≥ 60 años), pero sin llegar a la significación estadística. Perez-Martinez P et al, también mostraron que los individuos más adultos presentaban niveles más altos de TG y colesterol (Perez-Martinez P et al, 2012). No obstante, otros estudios encontraron una menor asociación del nivel de colesterol en los portadores del alelo menor T (Melzer D et al, 2006; Pineda-Tenor D et al, 2015), o ninguna asociación entre el polimorfismo rs7903146 y concentraciones lipídicas (Cauchi S et al, 2008). Estas inconsistencias pueden ser debidas a los diferentes diseños en los estudios, tipo de población, inmunodeprimidos en el caso de Pineda-Tenor D et al o mayores de 65 años en el caso de Melzer, y también a factores ambientales como la dieta (Warodomwicht D et al, 2009 (a)). Futuros estudios son necesarios para replicar los resultados obtenidos en esta población y ayudar a entender el mecanismo entre este gen relacionado con la DMT2 y el metabolismo lipídico.

La hiperglucemia e hipertensión se encuentran fuertemente interrelacionadas. Estos dos estados comparten diferentes factores de riesgo, como el sedentarismo, la adiposidad, resistencia a la insulina (Sarzani R et al, 2008; Bower JK et al, 2012; Bonnet F et al, 2013), así como procesos inflamatorios que

se desarrollan en las dos afecciones (Bower JK et al, 2012). Se sabe que una elevada presión arterial confiere un mayor riesgo de DMT2 en población general (Conen D et al, 2007), y que la hiperglucemia, hiperinsulinemia y la HbA1c se han asociado con el desarrollo de HTA en individuos no diabéticos (Bjørnholt JV et al, 2003; Bower JK et al, 2012).

A pesar de esta estrecha relación entre la DMT2 y la HTA, los mecanismos biológicos que subyacen esta asociación no han sido bien caracterizados (Conen D et al, 2007; Bonnet F et al, 2013). No obstante, algunos autores reportan que la causa de HTA se puede deber al aumento del estrés oxidativo producido en el estado de hiperglucemia que reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico y contribuye a la disfunción endotelial alterando la presión arterial. Otra posible causa podría ser que los niveles elevados de glucosa circulante incrementen la resistencia y rigidez vascular o produzca una acumulación de productos finales de glicación en la pared del vaso que contribuye a la inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial, teniendo como consecuencia la hipertensión arterial (Bower JK et al, 2012). Por todo esto, se ha propuesto que la resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia promueven el desarrollo de la HTA (Bonnet F et al, 2013).

Se obtuvo en la población analizada una asociación significativa tras ajustar por variables confusoras entre la presión arterial diastólica y el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2, presentando los homocigotos TT un mayor nivel de PAD. Al mismo tiempo, se detectó un mayor riesgo de HTA en los homocigotos del alelo menor T. Estos resultados estarían en la línea de lo visto anteriormente, ya que el rs7903146 se asocia con mayores niveles de glucosa. Asimismo, estos resultados coinciden con los vistos en otras poblaciones, mostrando además, una asociación independiente de la obesidad (Gupta V et al, 2012; Bonnet F et al, 2013).

En conclusión, variantes del gen TCF7L2 han sido asociadas con un aumento de los niveles de glucosa, triglicéridos y tensión arterial. De forma paradójica, dichas variantes han mostrado un efecto beneficioso sobre la obesidad. Pese a que se conoce el mecanismo subyacente entre la DMT2 y este gen, sería necesario investigar la relación entre la incidencia de HTA y dislipemia en estas variantes, ya que actualmente solamente se conoce la vinculación epidemiológica.

Por último, se observó una interacción estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs7903146 y la calidad del sueño. Se ha observado en la bibliografía actual, diferentes interacciones entre el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 con la actividad física (Brito EC et al, 2009) y la Dieta Mediterránea (Corella D et al, 2013) en la predisposición a DMT2. Brito EC et al, reportó que la

predisposición genética a la hiperglucemia es parcialmente dependiente del estilo de vida (Brito EC et al, 2009). Por otra parte, respecto al estilo de vida, se ha mostrado que el deterioro de la calidad del sueño se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar DMT2 (Mallon L et al, 2005; Hayashino Y et, 2007; Beihl DA et al, 2009; Knutson KL, 2012). En nuestro caso, el nivel de glucosa plasmática depende de la variante del rs7903146 y de la calidad del sueño. Los individuos homocigotos TT con un sueño no reparador y a veces reparador, presentaron mayores niveles de glucemia basal. Sin embargo, cuando la calidad del sueño era buena, la concentración de glucosa fue similar a la vista en los portadores del alelo C. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Corella D et al en el estudio PREDIMED respecto a la modulación del efecto del polimorfismo por la DM. Estos sugieren el posible efecto del patrón de sueño en polimorfismos asociados al mayor riesgo de enfermedades crónicas. Futuros estudios son necesarios para establecer la relación entre variantes del TCF7L2 y el estilo de vida.

5.5.4.3 Polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL

Actualmente, los niveles de triglicéridos reciben mucha atención clínica debido a su importancia como factor de riesgo independiente en la etiología cardiovascular, una de las principales causas de muerte en los países industrializados (Vrablik M et al, 2008; Labreuche J et al, 2009; Polgar N et al, 2010; De Castro-Orós I et al, 2014). Niveles plasmáticos de triglicéridos están influidos por la composición de la dieta, el tabaco, peso corporal y factores genéticos, cuya alteración produce el almacenamiento del exceso de calorías en triglicéridos. La contribución de los factores genéticos y ambientales en los niveles de triglicéridos es prácticamente similar (Perez-Martinez P et al, 2011; De Castro-Orós I et al, 2014; Ghasemi et al, 2015). Por este motivo, los esfuerzos por elucidar la variabilidad en la respuesta postprandial de triglicéridos han dado como resultado la identificación de asociaciones con múltiples genes candidatos (Perez-Martinez P et al, 2011). Estudios de GWA han asociado al gen MLXIPL como uno de los más 30 *loci* relacionados con el metabolismo lipídico (Kathiresan S et al, 2009; De Castro-Orós I et al, 2014; Sumegi K et al, 2015; Ghasemi A et al, 2015), y son los polimorfismos rs17145738 y rs3812316 (C771G, His241Gln) ($r^2 \geq 0,09$) los más influyentes en el nivel de triglicéridos (Kathiresan S et al, 2008; Vrablik M et al, 2008; Polgar N et al, 2010; Nakayama K et al, 2011; Ghasemi A et al, 2015; Sumegi K et al, 2015).

El polimorfismo analizado en este trabajo es el rs3812316. Éste se localiza en una región evolutivamente conservada del gen que codifica un dominio implicado en la activación de la glucosa del MLXIPL que aumenta la transcripción de los genes implicados en la glucólisis, lipogénesis, síntesis de triglicéridos y secreción de lipoproteínas (Kooner JS et al, 2008; Vrablik M et al, 2008; Ghasemi et al, 2015). La frecuencia del alelo mayoritario C del polimorfismo rs3812316 detectada en este estudio es similar a la observada en población española de alto riesgo cardiovascular (Ortega-Azorín C et al, 2014) y población europea (Kooner J et al, 2008; Vrablik M et al, 2008; Polgár N et al, 2010; Sumegi K et al, 2015). Por el contrario, el alelo C del rs17145738 presenta una prevalencia mayor a la obtenida en otros estudios en población europea (Kathiresan S et al, 2008; Polgár N et al, 2010) e iraní (Ghasemi A et al, 2013) y menor prevalencia que en población mexicana (Kooner JS et al, 2008).

Numerosos estudios han asociado el alelo C del polimorfismo rs3812316 con una mayor concentración de triglicéridos en diferentes poblaciones (Kooner JS et al, 2008; Vrablik M et al, 2008; Kathiresan S et al, 2009; Pan LA et al, 2009; Talmud PJ et al, 2009; Polgar N et al, 2010; Nakayama K et al, 2011; Musunuru K et al, 2012; Ortega-Azorín C et al, 2014; Ghasemi A et al, 2015; Sumegi K et al, 2015; Fitó M et al, 2016; Fitó M y Konstantinidou V, 2016). Sin embargo, otros experimentos no han mostrado la misma consistencia. Musunuru K et al no obtuvo ninguna asociación entre el polimorfismo rs3812316 con la concentración de triglicéridos en población afroamericana, Vrablik M et al tampoco en población del centro de Europa y Polgár N et al no demostró diferencias según el genotipo respecto al nivel de triglicéridos y colesterol en población húngara. Estos autores indicaron la posibilidad de la influencia de otros factores genéticos o ambientales en la variabilidad de la asociación de estos polimorfismos.

Respecto a la población estudiada, siguiendo los resultados obtenidos por la mayoría de estudios nombrados, encontramos una asociación significativa entre el polimorfismo rs3812316 y la concentración de triglicéridos basal, siendo mayor en los homocigotos del alelo mayoritario CC. Kooner JS reportó que la causa de la menor concentración de triglicéridos en los portadores del alelo mutado G es la menor función del gen MLXIPL (Kooner JS et al, 2008). No obstante, en el presente estudio no obtuvimos un mayor riesgo de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia en los individuos CC. Estos resultados discrepan con los obtenidos por Kooner JS et al, que mostró un riesgo de hipertrigliceridemia de 1,29 por cada alelo de C (Kooner JS et al, 2008). Estas diferencias pueden ser debidas a la baja prevalencia de la variante mutada y al menor número de muestra analizada. Asimismo, en el presente trabajo, se estudiaron los niveles de colesterol y las

fracciones lipídicas sin hallar diferencias en las concentraciones de colesterol total, c-LDL y c-HDL entre los portadores del alelo G y los homocigotos salvajes del rs3812316. Sin embargo, cuando la ADM fue alta, los portadores del alelo G mostraron niveles más altos de c-HDL. Estos resultados coinciden con los mostrados en otros estudios (Chasman DI et al, 2009; Polgar N et al, 2010; Ortega-Azorín et al, 2014; Ghasemi et al, 2015). Sin embargo, otros estudios encontraron diferencias en el nivel de c-HDL en las variantes del polimorfismo rs17146738 que se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el analizado en esta tesis doctoral (Kathiresan S et al, 2008)

Por otra parte, se analizó la asociación del polimorfismo rs17146738 con la glucemia. MLXIPL es un factor de transcripción con un papel fundamental en la utilización de glucosa y en el almacenamiento de energía (Kooner JS et al, 2008), sugiriendo una implicación en el desarrollo de Síndrome Metabólico (Ortega-Azorín C et al, 2014). Este gen codifica un factor de transcripción, *Max interacting protein-like* que tiene un papel en la activación de los elementos de respuesta de carbohidratos (CHREBP) en la región promotora de los genes implicados en la síntesis de triglicéridos y la lipogénesis, y regula la lipogénesis y la utilización de la glucosa en el hígado (Vrablik M et al, 2008; Polgar N et al, 2010). En el presente trabajo, se observó menores concentraciones de glucosa basal en los portadores del alelo mutado G, incluso tras ajustar por variables de confusión. Nuestros resultados fueron replicados por Ortega-Azorín C et al en población de alto riesgo cardiovascular, mostrando los portadores del alelo G del polimorfismo rs3812316 un menor riesgo de DMT2. Además, estudios en modelos animales han asociado el silenciamiento de ChREBP con mejoras en la glucosa y la tolerancia a la insulina (Ortega-Azorín C et al, 2014).

La distribución mundial de la variante Gln241His refleja la historia de las adaptaciones dietéticas de los humanos (Nakayama K et al, 2011). El alelo salvaje de este polimorfismo permite una utilización más eficiente de los alimentos, de la deposición de grasa y un rápido aumento de peso en situaciones de abundancia de alimentos, permitiendo a los individuos sobrevivir en condiciones posteriores de hambruna. Sin embargo, en la situación actual de sobrealimentación, la presencia de esta variante genética es un hándicap, ya que el exceso de almacenamiento de energía para preparar al organismo frente a una posible hambruna nunca llega. MLXIPL es por tanto, un candidato de “gen ahorrador” (Kooner JS et al, 2008; Nakayama K et al, 2011). En el presente estudio, se observó el efecto del gen ahorrador en la población estudiada, ya que tras realizar un análisis multivariante los homocigotos mostraron un mayor peso ponderal. Sin embargo, estos resultados no son contundentes ya que no se detectaron diferencias significativas entre el

polimorfismo con el IMC, al igual que otros autores (Meidtner K et al, 2014), o perímetro de la cintura, principales parámetros cuyos valores son referentes para predecir la obesidad (Sironi AM et al, 2004; Lee CM et al, 2008; Kotchen TA, 2010).

Sin embargo, se ha observado una interacción entre el polimorfismo rs3812316 y el sedentarismo respecto al peso, c-HDL y triglicéridos. Los homocigotos CC sedentarios mostraron mayores niveles de triglicéridos y peso, y menor concentración de c-HDL que los portadores del alelo G. Sin embargo, cuando estos fueron clasificados como activos no se vio ninguna diferencia respecto a estos parámetros. Estos beneficios detectados sobre los individuos portadores del genotipo de riesgo que realizan actividad física, han sido mostrados por numerosos estudios, en los que se ha demostrado las mejoras en el perfil metabólico atribuibles a la práctica de actividad física (Leon SA et al, 2001; Wing RR et al, 2001; Hu FB, 2003; Slentz CA et al, 2004; Gómez-Cabello A et al, 2012; Serra-Majem L y Bautista-Castaño I, 2013; Rosique-Esteban N et al, 2017). De igual manera, se halló una interacción significativa entre la calidad del sueño y el polimorfismo rs3812316 en el c-HDL, mostrando los portadores del alelo G mayor concentración de c-HDL cuando el sueño fue reportado como reparador. La influencia del sueño, tal y como hemos visto en otros polimorfismos, es determinante en el perfil cardiometabólico. Williams CJ et al observó en individuos con menor cantidad de horas de sueño nocturnas un peor perfil lipídico que los individuos con una duración del sueño normalizada (Williams CJ et al, 2007). Estos resultados, muestran la importancia del estilo de vida en la modulación de la predisposición genética en factores asociados a la obesidad.

En resumen, se ha observado una fuerte influencia del polimorfismo rs3812316 sobre la concentración de triglicéridos en esta población general mediterránea, siendo los homocigotos CC los que presentaron mayor concentración. Además, se ha observado una influencia del polimorfismo analizado sobre el peso ponderal y los niveles de glucemia basal. Detectamos una modulación del efecto del polimorfismo según la adherencia a la DM, el sedentarismo y el hábito de sueño.

5.5.4.4 Polimorfismo rs708272 del gen CETP

Estudios epidemiológicos en población general han mostrado un menor riesgo cardiovascular cuando los niveles de c-HDL son más elevados, existiendo una asociación inversa entre estos dos parámetros (Ridker PM et al, 2009; Corella

D et al, 2000; Corella D et al, 2010 (b)). Los niveles de c-HDL plasmáticos están determinados por factores ambientales y genéticos. El consumo de alcohol, el ejercicio y el sexo femenino se correlaciona con un aumento de los niveles de c-HDL, mientras que el tabaquismo, la obesidad, el sexo masculino y la dieta con alto contenido de AGP disminuyen los niveles de c-HDL (Ozsait B et al, 2008; Corella D et al, 2000). Respecto a los factores genéticos, resultados de estudios de GWA en diversas poblaciones, han identificado que polimorfismos en el gen CETP se asocian con el nivel de c-HDL, siendo este gen, la asociación más fuerte encontrada (Kathiresan S et al, 2008; Corella D et al, 2010 (a)). El polimorfismo TaqIB (rs708272, C→T) visto en el presente trabajo ha sido uno de los más estudiados (Sandhofer A et al, 2008; Corella D et al, 2010 (b)).

La frecuencia del alelo B2 del polimorfismo TaqIB es similar a la de otros estudios en población española de elevado riesgo cardiovascular (Corella D et al, 2010(a)) y a la de otras poblaciones caucásicas europeas o norteamericanas (Ordovás JM et al; 2000, Sandhofer A et al, 2008). En población árabe, se ha observado una frecuencia ligeramente mayor a la europea (Ozsait B et al, 2008; Cyrus C et al, 2016).

En la población estudiada se ha mostrado que variaciones en el polimorfismo rs708272 del gen de la CETP son potentes determinantes genéticos de la concentración plasmática de c-HDL, coincidiendo con publicaciones anteriores en poblaciones de varios continentes (Ordovás JM et al, 2000; Corella D et al, 2000; Ozsait B et al, 2008; Sandhofer A et al, 2008; Ridker PM et al, 2009; Corella D et al, 2010(a); Guardiola M et al, 2015; Cyrus C et al, 2016; Hu YH et al, 2016). Sin embargo, Maroufi NF et al no hallaron asociación entre este polimorfismo y los niveles de c-HDL (Maroufi NF et al, 2016). Los portadores del alelo B2 o T presentan menor actividad de la CETP, conduciendo a un incremento de la concentración de c-HDL (Ordovás JM et al, 2000; Corella D et al, 2010(b)). No obstante, el mecanismo por el que el polimorfismo rs708272 puede afectar a la actividad de CETP no se conoce completamente. Se piensa que esta variante intrónica podría ser un marcador de la mutación funcional hasta ahora desconocida (Thompson JF et al, 2005).

En cuanto al estado ponderal, se observó en la población general estudiado una asociación entre el polimorfismo TaqIB y el peso e IMC, de modo que aquellos individuos que presentaban el genotipo B2B2 mostraron menor peso e IMC tras ajustar por variables de confusión. Diversos estudios sugieren una relación entre el peso corporal y el gen CETP (Ebenbichler CF et al, 2002; Sandhofer A et al, 2008), presentando los sujetos obesos una mayor actividad de la

CETP (Ebenbichler CF et al, 2002). Sin embargo, dicha asociación no se encontró tras ajustar por los niveles de c-HDL poniendo de manifiesto que el efecto del polimorfismo rs708272 sobre el IMC depende de su influencia en los niveles de c-HDL.

La obesidad se asocia con el estado de dislipemia que se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de c-HDL y pequeñas partículas densas de c-LDL. Además, este estado de alteración lipídica se encuentra influenciado por la distribución de la grasa corporal. El mecanismo biológico que subyace a la relación entre el polimorfismo rs708272 y la obesidad se desconoce. No obstante, se ha visto que el tejido adiposo, además de ser un tejido de almacenamiento de energía, también participa en procesos metabólicos que expresan y segregan compuestos bioactivos, como la proteína CETP y leptina (Ebenbichler CF et al, 2002). La CETP tiene un papel importante en el consumo selectivo de ésteres de colesterol procedentes de c-HDL, proceso que podría acumular ésteres de colesterol en los adipocitos y consecuentemente, al desarrollo de obesidad. Asimismo, la disminución de c-HDL asociado al alelo B1 podría retrasar el metabolismo de colesterol y la acumulación de colesterol a nivel celular podría conllevar el desarrollo de obesidad (Benoist F et al, 1999; Izem L et al, 2007). Además, se ha visto que después de una pérdida de peso, disminuye la concentración de CETP mejorando el perfil lipídico (Ebenbichler CF et al, 2002). Por el contrario, otros estudios en población asiática no detectaron asociaciones significativas entre el polimorfismo rs708272 y el riesgo de obesidad (Huang Zy et al, 2006, Srivastava N et al, 2008). En el presente estudio se ha mostrado que dicha asociación está relacionada con el efecto del polimorfismo sobre la concentración de c-HDL, replicando los resultados obtenidos por Ruan X et al (2010).

En relación con otros factores asociados a la obesidad, se observó una asociación en hombres entre el polimorfismo TaqIB y la tensión arterial. Pocos estudios han relacionado estos dos parámetros, presentando además resultados contradictorios (Kastelein JJ et al, 2007; Corella D et al, 2010 (a)). Sin embargo, la asociación observada en nuestro estudio con la presión arterial sistólica puede ser producida al azar, ya que no se observa una tendencia entre los genotipos. Por esto, sería necesario que futuros estudios realicen una evaluación más exhaustiva acerca de otros factores asociados con la obesidad. Por otra parte, se detectó en la población analizada un mayor riesgo de hipercolesterolemia en los portadores del alelo B2, probablemente debido a la mayor concentración de c-HDL, ya que no se observaron diferencias respecto a la concentración de triglicéridos y c-LDL entre los diferentes genotipos del gen CETP (Maroufi NF et al, 2016).

Debido al papel de la proteína CETP en el metabolismo de las lipoproteínas, se ha supuesto que polimorfismos en el gen CETP puede influir en el desarrollo de Síndrome Metabólico (Izem L et al, 2007; Sviridov D y Nestel PJ, 2007; Ozsait B et al, 2008; Maroufi NF et al, 2016). Sandhofer A et al mostró un menor riesgo de Síndrome Metabólico tras ajustar por el IMC en los portadores del alelo B (Sandhofer A et al, 2008). Además, Ozsait B et al detectó que los portadores del alelo B1 presentaban un riesgo de 1,49 (OR) respecto al Síndrome Metabólico (Ozsait B et al, 2008). En el presente trabajo, no detectamos estos resultados de forma significativa. Las desavenencias en estos resultados pueden ser debida al bajo porcentaje de individuos con síndrome metabólico presente en nuestra población de estudio, 4,5% según la clasificación de OMS y 14,7% según la ATPIII. Además, otros autores han manifestado que diferencias en el tamaño de muestra, factores ambientales, factores étnicos, criterios de selección de pacientes, estilo de vida y dieta pueden influir en las discrepancias de resultados respecto al gen CETP (Maroufi NF et al, 2016).

Concentraciones de c-HDL fueron diferentes en individuos con el mismo genotipo y diferentes factores ambientales o condiciones clínicas. La presencia de diabetes, obesidad y tabaco puede disminuir el efecto del polimorfismo TaqIB en la concentración de c-HDL (Corella D et al, 2010 (a)). Experimentos llevados a cabo en animales transgénicos y humanos han mostrado el importante papel de los factores ambientales en la modulación de la expresión del gen CEPT (Jiang XC et al, 1992; Sviridov D y Nestel PJ, 2007). Jiang XC et al detectó una mayor expresión del gen CETP en respuesta a dietas alta en grasas y colesterol (Jiang XC et al, 1992). Otros trabajos han hallado una interacción entre el TaqIB con el consumo de alcohol y tabaco en los niveles de c-HDL (Corbex M et al, 2000; Corella D et al, 2000). Hombres fumadores portadores del alelo B2 presentaron menor nivel de c-HDL que fumadores con el alelo B1 (Kauma H et al, 1996). Corella D et al detectaron que el consumo de alcohol puede modular el efecto del polimorfismo (Corella D et al, 2010 (b)). Siguiendo los resultados obtenidos por estos estudios, en nuestra población, se detectó una interacción entre el polimorfismo TaqIB y el ejercicio físico, mostrando los individuos B1B1 mejor perfil lipídico (mayor c-HDL y menor CT y c-LDL) cuando la adherencia a la Dieta Mediterránea fue alta. Asimismo, se ha comprobado en numerosos estudios los beneficios de la Dieta Mediterránea en los niveles de colesterol plasmáticos (Bazzano LA et al, 2003; Liu RH et al, 2003; Lock K et al, 2005; Estruch R et al, 2006; Esposito K et al, 2009 (a); Elhayany A et al, 2010; Ros E et al, 2014). Es decir, el efecto protector de los individuos portadores B2 se reduce cuando la

adherencia a la DM es baja. Estos resultados destacan la importancia de los factores ambientales y el estilo de vida en el efecto de los genes.

En conclusión, el polimorfismo rs708272 del gen CETP ha mostrado una asociación con la concentración de c-HDL en población general mediterránea. Además, este polimorfismo parece tener una influencia en la obesidad y parámetros asociados a través de su efecto sobre los niveles de c-HDL, pero no se encontraron asociaciones relevantes, planteándose la necesidad de futuros estudios. Igualmente, se halló una interacción gen*ambiente en la que el efecto de la dieta sobre los niveles de c-HDL era modulado por el polimorfismo rs708272.

5.6 Interacciones gen*gen

5.6.1 Interacción entre el rs9939609 del gen FTO y el rs7903146 del gen TCF7L2 sobre el peso corporal

Se obtuvo una interacción gen*gen estadísticamente significativa entre los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y rs7903146 del gen TCF7L2 respecto al peso, obteniendo que los homocigotos CC (no riesgo) del gen TCF7L2 mostraron un mayor peso corporal cuando presentaban el alelo de riesgo del polimorfismo rs9939609 del gen FTO. En cambio, en los portadores del alelo de riesgo T del rs7903146 no se vieron estas diferencias. La asociación del gen TCF7L2 con el peso y grasa corporal en humanas no está clara. Se plantea la hipótesis de la influencia de este gen en el peso, debido a su papel en la diferenciación de adipocitos, ya que se expresa en tejido subcutáneo y visceral, y disminuye su expresión durante la restricción calórica (Haupt A et al, 2010). No hemos encontrado estudios que hayan analizado la interacción entre el gen FTO y el TCF7L2, sin embargo, hemos detectado que dos investigaciones han mostrado que los portadores del alelo de riesgo T, asociado con un mayor riesgo de diabetes, presentan un fenotipo más delgado (Florez JC et al, 2006; Helgason A et al, 2007), aunque existen resultados contradictorios (Webster RJ et al, 2010). Estos resultados coincidirían con lo obtenido en nuestra población, puesto que si los homocigotos CC eran además, portadores del alelo de riesgo del rs9939609, el IMC fue mayor. El mecanismo por el cual se produce esta interacción se desconoce. Por esto, sería necesario realizar más estudios en población mediterránea que ayudarán a entender la interacción entre estos dos polimorfismos y el riesgo de obesidad.

5.6.2 Interacción entre el rs9939609 del gen FTO y el rs1982350 del gen BMAL sobre el perímetro de la cintura

Otra de las interacciones gen*gen estadísticamente significativas halladas en este trabajo fue en los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y el polimorfismo rs1982350 del gen BMAL respecto al perímetro de la cintura. Esta interacción fue estadísticamente significativa cuando se presentaban en un mismo individuo los dos alelos de riesgo, presentando éstos, un mayor perímetro de la cintura que en las otras combinaciones posibles respecto al alelo de riesgo A del polimorfismo rs9939609. Analizando la bibliografía actual, no hemos encontrado ningún estudio que analice la asociación entre estos polimorfismos, sin embargo, se ha visto en ratones que la FTO podría modular la actividad del heterodímero formado por los genes CLOCK/BMAL1, aunque sus efectos se desconocen (Wang CY et al, 2015). De forma independiente se ha visto anteriormente que el alelo de riesgo A del polimorfismo rs9939609 se asocia con un mayor perímetro de la cintura (Frayling TM et al, 2007), así mismo, se ha visto en modelos animales que la inactivación de Bmal1 altera la adipogénesis pudiendo desarrollar obesidad central (Woon PY et al, 2007; Micó V et al, 2016). Nuestros resultados sugieren que la interacción entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y el rs1982350 del gen BMAL1 podría intensificar el efecto de los alelos de riesgo sobre la obesidad central. Sin embargo, sería necesario la replicación de estos resultados en otro tipo de poblaciones.

5.6.3 Interacción entre el rs9939609 del gen FTO y el rs3802177 del gen SLC30A8 sobre los niveles de glucosa

Por último, se obtuvo una interacción gen*gen entre el polimorfismo rs9939609 y el polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 en el nivel de glucosa sanguínea. El gen SLC30A8 se expresa en el páncreas y codifica un transportador de zinc relacionado con la secreción de insulina en humanos. El alelo menor T del polimorfismo rs3802177 de este gen se ha asociado con mayor susceptibilidad a DMT2 (Hara K et al, 2016). Por otra parte, como se ha visto anteriormente, recientemente se ha hipotetizado sobre el efecto del gen FTO en la regulación de la homeostasis de la glucosa, y más concretamente el alelo T con el riesgo de diabetes (Mizuno TM et al, 2017; Yang Y et al, 2017). En el presente estudio fueron los homocigotos TT del polimorfismo rs9939609 del gen FTO los que mostraron mayor concentración de glucosa plasmática, cuando a su vez eran homocigotos para el alelo de riesgo TT del rs3802177. Los mecanismos moleculares por los cuales se produce este efecto en el incremento de la glucosa se desconoce. Sin embargo, recientemente se ha propuesto a las modificaciones epigenéticas como un posible mecanismo a través del cual los polimorfismos asociados a la DMT2 puedan alterar la función normal de otro gen candidato de esta misma patología.

Por esto, es necesario la realización de nuevos estudios que ayuden a entender la interacción entre los mecanismos genéticos y epigenéticos que afectan a la DMT2 y otros FRCV.

5.7 Estudio de puntuación del riesgo genético en polimorfismos asociados a la obesidad

La puntuación de riesgo genético (GRS) es el estudio combinado de múltiples loci, cada uno de ellos con un efecto modesto en un determinado fenotipo, cuyo objetivo es conocer el efecto de la combinación de los distintos alelos relacionados sobre un resultado fenotípico.

Estos conocimientos permitirán mejorar la identificación de la población de mayor riesgo para determinadas patologías y desarrollar un asesoramiento individual frente a la enfermedad. El riesgo genético acumulado ha emergido en la actualidad como un método para el estudio de la correlación entre polimorfismos y fenotipos clínicos de enfermedades complejas, como es el caso de la obesidad, integrando los efectos débiles de múltiples polimorfismos y aumentando la predicción de enfermedades complejas por la presencia de las variantes alélicas en polimorfismos genéticos (Dayan N y Weili Y, 2015).

5.7.1 GRS de variantes genéticas rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1 con la glucosa

Los genes BMAL1 y CLOCK forman un complejo y se encuentran implicados en la expresión circadiana de diferentes vías metabólicas, como es la homeostasis de la glucosa (Song HM et al, 2016; Valenzuela FJ et al, 2016). Polimorfismos presentes en estos genes se han asociado con una mayor prevalencia de DMT2 (Pappa KI et al, 2013; Corella D et al, 2016 (a); Huang Y et al, 2017). Los resultados obtenidos de forma individual en el presente trabajo en los polimorfismos rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL con el nivel de glucosa concuerdan con las observaciones anteriores. Por este motivo, se realizó un GRS para evaluar el efecto combinado de polimorfismos en genes circadianos con la glucemia basal, y se obtuvo un efecto aditivo del nivel de glucosa en el agregado de alelos de riesgo, así como una mayor prevalencia de DMT2 cuando la puntuación del GRS era mayor.

Hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan asociado de forma combinada variantes genéticas en los genes CLOCK y BMAL1 con las concentraciones plasmáticas de glucosa. Sin embargo, Renström F et al estudió el efecto de 16 *loci* de riesgo glucémico mediante un GRS y observó que cada unidad adicional de GRS se asociaba con un aumento de la glucosa basal (Renström F et al, 2011).

Por este motivo, futuros estudios son requeridos para determinar el valor clínico de los estudios de GRS en el riesgo de DMT2. A pesar de la clara relación existente entre estas variantes genéticas y la mayor concentración de glucosa, es probable que el estilo de vida desempeñe un papel importante en los niveles de glucosa sanguíneos. Por esto, sería necesarios el análisis de la interacción gen*ambiente en estudios de puntuaciones agregadas de polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus.

5.7.2 GRS de las variantes genéticas rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R con la obesidad

Polimorfismos en los genes FTO y MC4R se han asociado con un mayor riesgo de obesidad en numerosos estudios (Qi Q et al, 2014; Leońska-Duniec A et al, 2016; Rotter I et al, 2016; Sailer C et al, 2016; Vimalaswaran KS et al, 2016). Resultados obtenidos en esta tesis doctoral respecto al efecto de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R concuerdan con lo visto por estos autores.

De igual modo que en el apartado anterior, se estudió el efecto de las variantes genéticas rs9939609 y rs17782313 mediante el cálculo de las puntuaciones de riesgo genético, observando que la puntuación agregada de ambos polimorfismos se asocia con un mayor IMC y con una mayor magnitud del efecto que de forma independiente. Además, se detectó un mayor riesgo de obesidad por cada variante de riesgo presente, mostrando la puntuación más alta un fuerte riesgo de obesidad (OR=2,59). Estos resultados coinciden con los obtenidos en población de alto riesgo cardiovascular en el estudio PREDIMED (Corella D et al, 2012). Igualmente, otro trabajo en el que se analizó el GRS en otros genes asociados con el peso ponderal, ha mostrado un aumento del peso corporal y del riesgo de obesidad por cada alelo de riesgo adicional (Li S et al, 2010).

Sin embargo, sería conveniente en futuros estudios analizar el efecto de variables del estilo de vida como la dieta, ejercicio físico o sueño, que puedan modificar la susceptibilidad genética a la obesidad.

5.8 Expresión génica en el estudio longitudinal de población general mediterránea

5.8.1 Estudio de la expresión génica a nivel basal

En este apartado se analizará las diferencias en la expresión a nivel basal de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2 según el estilo de vida, situaciones clínicas y polimorfismos genéticos relacionados.

Se han descrito diferencias en fisiología, comportamiento y susceptibilidad a enfermedades entre hombres y mujeres producidas principalmente por las hormonas sexuales, y recientemente se ha visto que diferencias epigenéticas entre sexos podría ayudar a entender las diferencias en la expresión génica (Wijchers PJ et al, 2011). En este sentido Welle S et al observaron una mayor expresión en hombres de genes que codifican proteínas mitocondriales, ribosómicas y algunos factores de iniciación de la traducción, mientras que las mujeres fue en proteínas implicadas en la regulación de la masa muscular (Welle S et al, 2008). No obstante, en nuestro estudio observamos una mayor expresión por parte de los hombres respecto al gen CLOCK, FTO y VRK2. Hasta nuestro conocimiento, apenas existe en la literatura científica una propuesta para explicar las diferencias de expresión en estos genes según el sexo, sin embargo, hipotetizamos en el caso de la FTO que su expresión fue mayor en el caso de los hombres debido a un mayor IMC y grasa visceral con diferencias significativas respecto a las mujeres. Estudios en modelos animales apoyan nuestra hipótesis ya que se ha visto que ratones knock-out de *Fto* o de pérdida de su función, presentaron aumento de las pérdidas y un fenotipo delgado. Por el contrario, una mayor expresión conduce a hiperfagia, aumento de la masa grasa, y un mayor peso corporal (Church C et al, 2010; McTaggart JS et al, 2011; Merkestein M et al, 2014). Sin embargo, Saldaña-Alvarez et al manifiesta que la expresión de FTO está relacionada con las hormonas sexuales femeninas (estradiol), lo que podría explicar el disformismo sexual observado (Saldaña-Alvarez Y et al, 2016). Por otro lado, Lim et al, observó diferencias en el momento de la expresión de genes circadianos entre sexo, siendo más temprano en el caso de las mujeres. Además, detectaron una mayor expresión en tiempo cero en hombres

del gen BMAL1 respecto a las mujeres (Lim AS et al, 2013). El gen BMAL1 forma un dímero con el CLOCK, con lo cual su expresión podría estar relacionada con la expresión del gen CLOCK, participando ambos en numerosos procesos fisiológicos (Turek FW et al, 2005; Zeng ZL et al, 2014).

Con relación al estilo de vida, se analizó en primer lugar las diferencias de expresión según el hábito tabáquico. El humo de cigarrillo está compuesto por más de 60 sustancias cancerígenas. Se ha observado en diversos estudios que la exposición a partículas en el aire altera la expresión de genes implicados todos ellos en procesos biológicos relacionados con la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, la transducción de señales intracelulares, el ciclo celular y la muerte celular programada (Wang Z et al, 2005; van Leeuwen DM et al, 2007; Vink JM et al, 2017). En el presente trabajo se detectó una mayor expresión en fumadores respecto a los no fumadores en genes relacionados con el ciclo circadiano, más concretamente el PER1, y el VRK2 que se relaciona con la apoptosis. En este sentido, diversos estudios han mostrado que el tabaco ambiental modula la expresión de genes circadianos. Estudios en ratones han detectado como la exposición al humo de tabaco alteró la expresión génica de genes circadianos en pulmón y cerebro (Hwang JW et al, 2014). Otros trabajos, observaron una mayor expresión y una disminución del ciclo en el número de horas, de genes reloj como *Bmall*, *Cry1*, *Per1* y *Per2* (Gebel S et al, 2006; Numaguchi S et al, 2016). Sin embargo, pacientes fumadores con EPOC mostraron tener un menor nivel de PER2 y CLOCK respecto a los no fumadores (Hwang JW et al, 2014). Estas diferencias pueden ser debidas a diferencias en la muestra analizada, ya que en nuestro caso es población general sin patologías respiratorias. Por esto, son necesarios futuros estudios que analicen las diferencias en la expresión en pacientes fumadores y no fumadores y sus posibles consecuencias.

Alteraciones en el sueño representan un desafío fisiológico importante, con consecuencias globales para la expresión de genes relacionados con el metabolismo, el estrés, la cognición y la inmunidad (da Costa Souza y Ribeiro S, 2015). Una disminución del sueño conduce a cambios en el control de las funciones y procesos como la función inmune, inflamación o estrés (Möller-Levet CS et al, 2007). El gran número de genes cuya expresión se ve afectada por la privación del sueño refleja la gran complejidad de la respuesta genómica provocada por el sueño (da Costa Souza y Ribeiro S, 2015; Lech K et al, 2016). Diversos trabajos han estudiado la relación entre el sueño y la expresión génica. Möller-Levet CS detectó que los genes circadianos alteraban la organización circadiana después de la restricción del sueño (Möller-Levet CS et al, 2007). Nikonova EV et al observó una mayor expresión de genes circadianos en los

sujetos con privación de sueño frente a aquellos categorizados como control (Nikonova EV et al, 2017) de forma que los niveles sostenidos de expresión de genes del reloj pueden afectar negativamente a la recuperación del sueño (Franken P et al, 2007). Similares resultados fueron obtenidos por Zhang B et al en modelos animales (Zhang B et al, 2016). Además, otros autores detectaron que la mayoría de los genes bajo condiciones alteradas de sueño son sobreexpresados, como la IL6, PER2, genes de respuesta inflamatoria (Möller-Levet CS et al, 2007) o genes implicados en la apoptosis (Chennaoui M et al, 2014). En la población estudiada, a nivel basal se observó resultados similares a los obtenidos por los anteriores autores, obtuvimos una mayor expresión del gen CLOCK cuando los individuos tenían una duración de sueño menor a la media, y en cambio de una menor expresión de genes no implicados en el ciclo circadiano como CD36 y VRK2, en los individuos que reportaron tener habitualmente sueño no reparador.

Respecto a la actividad física, solamente se encontraron diferencias en la expresión del gen PER1 en individuos sedentarios mayores de 43 años respecto a los no sedentarios del mismo grupo de edad, teniendo los sujetos inactivos una mayor expresión. No existen estudios previos que analicen esta asociación, sin embargo, un trabajo reciente sugiere que la expresión del PER3 se asocia con la cantidad de actividad física diaria y la condición física (Takahashi M et al, 2017). Por este motivo, es posible que esta variación en la expresión del gen PER1 según la realización de actividad física esté relacionada con la variación de expresión de PER3 observada por los autores previos, sin embargo, no se conoce el mecanismo biológico que podría relacionar esta variación de expresión por lo que tampoco podemos rechazar una posible asociación al azar. Por ello, estos resultados plantean la necesidad de evaluar la expresión de genes asociados a la obesidad en relación a la práctica de actividad física.

Por otra parte, se estudiaron las diferencias de expresión según fenotipos intermedios asociados a la obesidad. La acumulación de grasa visceral provoca diversas alteraciones metabólicas y se asocia con el desarrollo de aterosclerosis. En el presente estudio se observó que sujetos con nivel de grasa visceral alto, la expresión de los genes CLOCK y VRK2 era menor que en los individuos con grasa visceral dentro de los límites considerados normales. Además, se detectó que individuos con mayor perímetro de la cintura tenían una infraexpresión de los genes CLOCK, PER1 y VRK2. Los resultados obtenidos en estos parámetros son similares ya que se considera al perímetro de la cintura uno de los mejores métodos para evaluar la grasa visceral (Gómez-Abellán P et al, 2008; Corrêa MM et al, 2016). Consistentes con estos resultados son los observados en un estudio realizado por Gómez-Abellán et al, encontraron una correlación negativa entre el perímetro

de la cintura y la expresión de genes circadianos en la grasa visceral, es decir, a mayor obesidad abdominal, menor expresión de estos genes (Gómez-Abellán et al, 2008). Asimismo, Yamaoka M et al vio una correlación negativa entre la expresión del gen PER1 y CLOCK con la adiposidad visceral (Yamaoka M et al, 2012; Yamaoka M et al, 2012).

Sin embargo, un estudio reciente en población asiática obesa ha mostrado que la acumulación de grasa visceral, pero no de grasa subcutánea, altera el perfil de expresión génica de las células sanguíneas relacionándose con el descenso de unos genes y el incremento de otros (Obata Y et al, 2016). Estos resultados podrían estar en línea con lo obtenido en nuestro estudio en el que contrariamente a lo observado anteriormente respecto a la grasa visceral, se observó una mayor expresión del gen FTO, CD36 y VPK2 en sujetos con exceso de grasa generalizada. Además, se ha indicado que alteraciones de genes relacionados con la adipogénesis podría influir en la distribución de la grasa corporal y en los trastornos fisiológicos relacionados con la acumulación de grasa abdominal (Gómez-Abellán et al, 2008), lo que podría explicar esta posible variación en la tendencia de expresión de los genes.

En los seres humanos, varios aspectos del metabolismo muestran ciclos circadianos, como la variación de 24 horas de los niveles de glucosa, insulina y leptina. El reloj circadiano es un mecanismo altamente regulado, que se ha asociado con enfermedades metabólicas, como la DMT2. En el presente trabajo, los individuos diabéticos de la población analizada mostraron niveles de expresión significativamente más bajos en todos los genes estudiados que los sujetos sin DMT2. Diversos estudios han mostrado una infraregulación en genes circadianos como el BMAL1 o PER1, en los casos con diabetes mellitus tipo 2. Además, la expresión de genes del reloj se correlacionó inversamente con los niveles de HbA1C en diabéticos (Ando H et al, 2009; Stamenkovic JA et al, 2012; Huang Y et al, 2017). Estudios en cultivos celulares han mostrado que los niveles de ARNm de PER1 y CLOCK, entre otros, disminuye cuando las células están cultivadas bajo condiciones de hiperglucemia (Stamenkovic JA et al, 2012). Asimismo, se muestra una desregularización temprana del sistema circadiano en el metabolismo de la glucosa en individuos que están en riesgo de DMT2 (Pappa KI et al, 2013). No obstante, un estudio realizado en mujeres con diabetes gestacional observó diferencias en los genes BMAL, PER3, PPARG Y CRY2, pero no en el PER1, que es el observado en nuestro trabajo de investigación. Igualmente, se ha mostrado una menor expresión del gen FTO en ratones *db/db* (Qi L et al, 2008) y en individuos diabéticos (Mizuno TM et al, 2017; Yang Y et al, 2017). El mecanismo subyacente entre la expresión génica y la DMT2 se desconoce. Algunos autores

sugieren que la baja expresión génica, puede representar un efecto secundario como respuesta a la hiperglucemia (Hirota T et al, 2002), otros apuntan al papel de los genes, como los circadianos, en la patogénesis de la DMT2 (Stamenkovic JA et al, 2012) y por último, Pappa KI manifiesta que la expresión anormal de un gen puede ser resultado de un genotipo específico, ya que polimorfismos en los genes CLOCK y FTO se han relacionado con la susceptibilidad a la DMT2 (Pappa KI et al, 2013). Son necesarios más estudios que ayuden a entender los mecanismos por los cuales los niveles de glucosa plasmática, así como otras anomalías metabólicas pueden estar relacionadas con variaciones en genes relacionados con la obesidad. Además, estudios de expresión génica podrían ser utilizados como biomarcadores para prevenir la DMT2 en pacientes en riesgo.

Por último, se analizaron las diferencias de expresión de los genes estudiados según el polimorfismo del gen correspondiente visto en el trabajo de población general. En la presente tesis doctoral tuvimos acceso al análisis genético del polimorfismo rs4580204 del gen CLOCK, rs9939609 de la FTO y rs1761667 del gen CD36. Respecto a los genes circadianos no observamos diferencias en la expresión de genes del reloj según el genotipo del polimorfismo rs4580204 del CLOCK, pese a que algunos autores han manifestado que expresiones anormales del CLOCK pueden ser debidas a polimorfismos en este mismo. En cuanto al gen CD36 detectamos que los portadores del alelo A presentaban una menor expresión relativa que los portadores GG, corroborando los resultados obtenidos en otras investigaciones (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011; Farook VS et al, 2012; Mrizak I et al, 2015; Sayed A et al, 2015). Además, se ha indicado que el receptor CD36 facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga en el músculo y el tejido adiposo por lo que su alteración puede producir variaciones en la concentración de ácidos grasos (Ibrahimi A et al, 1996). Por este motivo, el alelo A del polimorfismo rs1761667 asociado a una menor expresión del gen CD36, presenta una menor captación por parte de los adipocitos, elevando los niveles de lípidos sanguíneos (Love-Gregory L y Abumrad NA, 2011; Mrizak I et al, 2015). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el estudio transversal, apartado 4.2.4.1.4.2, en los que se observa una mayor concentración de colesterol total en los homocigotos AA. Respecto al polimorfismo rs9939609 del gen de la FTO, se detectó una mayor expresión del mismo gen en el genotipo AA, siendo considerada ésta, la variante de riesgo. Estos resultados coinciden con los obtenidos en otros estudios (Villalobos-Comparán M et al, 2008), sin embargo, otros trabajos no han hallado ninguna asociación entre polimorfismos del gen FTO y su expresión Klötting N et al, 2008; Wåhlén K et al, 2008; Zabena C et al, 2008; Grunnet LG et al, 2009). Aunque Grunnet LG no excluye que el genotipo de la FTO pueda influir

en la actividad del gen, indicando la posible hipótesis que el alelo de riesgo del polimorfismo de la FTO ejerza su efecto sobre la FTO después del ejercicio. Por último, vimos que el genotipo GG del polimorfismo rs10830963 del gen MTNR1B relacionado con el ciclo circadiano, presentaba una mayor expresión relativa de los genes PER1 y VRK2. El mecanismo por el cual el gen MTNR1B podría determinar la expresión del PER1 se desconoce. Sin embargo, ambos genes participan en el ciclo circadiano. Además, el receptor MTNR1B sintetiza la hormona melatonina durante la noche que se encuentra implicada en diversas funciones fisiológicas, incluyendo la inducción al sueño, regulación del ritmo circadiano y respuesta inmune (Yang Z et al, 2016). Con relación a la expresión del gen VRK2, dos estudios recientes de GWAs han asociado el gen VRK2 con la duración del sueño (Jones SE et al, 2016; Veatch OJ et al, 2017), aunque el mecanismo no está dilucidado todavía. Estos resultados muestran la posible asociación entre variantes del gen MTNR1B y la modulación de la expresión del VRK2, ambos nuevamente relacionados con las características del sueño, aunque dado que no se conoce todavía la asociación entre el gen VRK2 y el sueño, su regulación a través del MTNR1B, y más aún según variantes genéticas en este gen, se podrían considerar aún más compleja. Aunque estos resultados ponen de manifiesto la posible regulación entre distintos genes para el control del ritmo circadiano, cuyas variaciones genéticas y de expresión pueden repercutir en distintas características del patrón de sueño. Por lo que son necesarios futuros estudios que ayuden en la comprensión del control de estos ritmos circadianos.

5.8.2 Estudio de la expresión génica tras la temporalidad

En cuanto al análisis de los efectos de la temporalidad en la expresión génica, se detectaron diferencias significativas en los genes evaluados (CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2) respecto al cambio en el número de veces o fold change entre ambos tiempos. Estas diferencias en la expresión pueden ser debidas a cambios voluntarios producidos en el estilo de vida como la dieta, el ejercicio físico o el patrón del sueño durante la participación en el estudio (Otway DT et al, 2011; Kurylowicz A et al, 2015). No obstante, al evaluar a los individuos según la variación del peso tras la temporalidad, solamente observamos diferencias significativas en los individuos con incremento del peso corporal. Por el contrario, Otway DT et al no encontraron diferencias en la expresión tras aumentar de peso. Sin embargo, este estudio midió la expresión en tejido subcutáneo frente a la expresión en células plasmáticas en nuestro caso.

Aunque no obtuvimos diferencias en el grupo que había disminuido su peso, esto podría ser explicado puesto que en este grupo se incluyeron individuos con pérdidas mínimas de peso (-2 kg). Un estudio reciente de intervención dietética no observó cambios de expresión en los participantes que perdieron un peso mínimo o en los controles sin intervención (Ellsworth DL et al, 2015), de forma similar a lo obtenido en nuestro estudio al comparar al grupo de mantenimiento con el de pérdida de peso. Por el contrario, cuando se comparó a los extremos de variación de peso sí que detectamos diferencias de fold change, ya que en este caso la variación de peso entre los dos grupos era mayor, lo que permite ver la variación de la expresión entre cambios de peso más extremos.

Además, se detectaron correlaciones positivas fuertes entre el cambio de expresión de la totalidad de los genes, de forma que, si se incrementa la expresión de un gen, aumentan el resto de genes analizados en este trabajo. Estos resultados nos podrían indicar que los cambios producidos en el estilo de vida durante la temporalidad influyen en la expresión de diversos genes implicados en distintas rutas reguladoras como el metabolismo lipídico, el gasto energético y el ritmo circadiano en nuestro caso. Resultados similares han sido vistos por otros trabajos respecto a genes circadianos (Gómez-Abellán P et al, 2008), así como con genes relacionados con el metabolismo lipídico y la autofagia (Pivovarova O et al, 2016), en los que observaron correlaciones positivas entre los genes analizados. Del mismo modo, encontramos correlaciones significativas pero inversas entre la expresión de los genes estudiados con parámetros antropométricos y de composición corporal, es decir, a mayor expresión mayor pérdida de los parámetros analizados. Además, observamos que los individuos que mantuvieron el peso (± 1 kg), disminuyeron en mayor grado la grasa visceral cuando el nivel de expresión de los genes PER1, CLOCK y CD36 eran más altos. Asimismo, los participantes del grupo de incremento de peso con niveles de expresión de VRK2 más bajo tuvieron un aumento del perímetro de la cintura mayor que los del mismo grupo con mayor expresión. Estas correlaciones negativas han sido vistas por otros estudios realizados en humanos en los que asociaron el nivel de expresión con el peso e IMC (Gómez-Abellán P et al, 2008; Yamaoka M et al, 2012). De forma similar a los trabajos anteriores, no obtuvimos correlaciones significativas con los parámetros bioquímicos, debido probablemente al bajo número de individuos con diferencias de peso extremas.

Por otra parte, al clasificar a los individuos en alta y baja expresión según el cambio en el número de veces de la expresión tras la temporalidad, obtuvimos asociaciones significativas en todos los genes respecto a la variación del peso, cintura, masa grasa y grasa visceral, detectándose mayores pérdidas en estos

parámetros cuando la expresión fue más alta en los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2.

Pivovarova O et al demostró por primera vez que la expresión génica en humanos de los genes circadianos y metabólicos se alteran tras cambios en el peso corporal. Estos resultados coinciden con los obtenidos en este estudio longitudinal en los genes CLOCK, PER1 y FTO. Este autor detectó que los cambios producidos en la homeostasis de la energía modulaban la expresión génica circadiana. Sin embargo, se desconoce si el cambio de peso induce principalmente alteraciones de los genes circadianos y de esta manera afecta la expresión de los genes metabólicos o viceversa. En el presente estudio se observó en los individuos con un fold change clasificado como alta expresión de CLOCK y PER1, una mayor pérdida de peso, perímetro de la cintura y masa grasa, estando los dos primeros en el límite de la significación estadística. Consistente con lo observado por Pivovarova O et al mostró un mayor nivel de expresión de genes circadianos en los individuos que habían perdido peso. (Pivovarova O et al, 2016).

En relación con el gen FTO, se observó en los individuos con un mayor nivel de expresión de este gen mayores pérdidas de los parámetros analizados tras la temporalidad. Estos resultados se oponen a los vistos en modelos animales que muestran como una sobreexpresión de *fto* presentan una ingesta elevada, aumento de peso y de la adiposidad (Church C et al, 2010; Speakman JR, 2015; Ronkainen J et al, 2015; Ronkainen J et al, 2016). Un estudio en ratones detectó una menor expresión en tejido adiposo en el grupo con una dieta alta en grasa respecto al grupo control, pudiendo sugerir que en nuestra población los individuos con menor expresión de FTO podrían presentar una ingesta dietética más rica en grasas de mala calidad, aunque estos resultados no han podido ser comprobados debido a que no se evaluó la frecuencia de consumo de alimentos tras la temporalidad. Por otra parte, Dankel SN sugiere un aumento de la expresión de genes como el *IRX3*, asociado con la regulación de la FTO (Ronkainen J et al, 2015; Xiang L et al, 2016), tras la pérdida de grasa (Dankel SN et al, 2010). Futuros estudios son necesarios para evaluar los cambios producidos en la expresión de genes relacionados con la obesidad en el tiempo y los efectos sobre parámetros antropométricos y de composición corporal.

Respecto al gen CD36, no hemos encontrado trabajos que analicen los cambios de expresión durante la temporalidad. Sin embargo, otros estudios han analizado genes implicados en el metabolismo lipídico cuya mayor expresión se ha asociado con una mayor pérdida de grasa corporal (Bouchard L et al, 2010). Además, un estudio reciente mostró que tras la ingesta en modelos animales de una

dieta alta en grasas se observa una supresión de los niveles de AMPc el cual está relacionado con la activación del promotor del CD36, disminuyendo sus niveles (Zingg JM et al, 2017). Con lo cual, deducimos que mejoras en la dieta de los individuos con pérdida de peso podría estar asociado con una mayor expresión del gen CD36. En relación con el gen VRK2, tampoco somos conscientes de la existencia de publicaciones que analicen la expresión de este gen con factores asociados a la obesidad, pero no obstante, hemos hallado un estudio que obtuvo un aumento en la expresión de genes implicados en la apoptosis, del mismo modo que el gen VRK2, tras una intervención con AGP (Myhrstad MC et al, 2014). En el presente trabajo, hemos detectado que los individuos con una mayor pérdida de peso, presentaban una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea rica en AGP (Estruch R et al, 2013), pudiendo ser el cambio en la composición de la dieta el causante del aumento de expresión del gen VRK2 y consecuentemente una mayor pérdida de perímetro de la cintura, peso corporal, masa grasa y grasa visceral.

Los cambios observados en la expresión génica con la pérdida sustancial de peso y de otros fenotipos intermedios de obesidad pueden producir beneficios sobre la salud de los individuos. Por este motivo, es necesario un mayor conocimiento de la variación de la expresión génica que se relaciona tanto con un aumento como con una disminución de los parámetros antropométricos y de composición corporal que ayuden a la comprensión de los mecanismos biológicos que se ven alterados en estas circunstancias, así como la integración del impacto de los factores ambientales en la regulación de la expresión génica, con el objetivo de comprender como el estilo de vida puede modular la expresión de los genes de la manera más beneficiosa.

Por último, se analizaron las diferencias en el cambio de expresión tras la temporalidad de los genes estudiados según el polimorfismo del gen correspondiente visto en el trabajo de población general. Del mismo modo que en la expresión basal, observamos diferencias en los valores de fold change en el polimorfismo rs1761667 del gen CD36, sin embargo, paradójicamente tras la temporalidad, el genotipo AA fue el que presentó una mayor expresión respecto a los portadores del alelo G, mientras que por el contrario, en la determinación de la expresión en la visita basal, fueron los homocigotos GG los que mostraron un mayor nivel de expresión de CD36. Esta mayor expresión produce beneficios sobre el individuo, tal y como se ha visto en el apartado 4.3.3.2, que pueden ser consecuencia de cambios beneficiosos en el estilo de vida, como la dieta o la actividad física. Asimismo, se observó de forma similar a los anteriores resultados vistos en la visita basal, que los homocigotos GG del polimorfismo rs10830963 del

gen MTNR1B presentaba una mayor expresión relativa de los genes PER1 y VRK2 (apartado 5.7.1).

En conclusión, cambios en el estilo de vida durante la temporalidad conllevan modificaciones en la expresión de genes relacionados con la obesidad, que pueden tener consecuencias sobre diferentes fenotipos intermedios de obesidad, más concretamente sobre parámetros antropométricos y composición corporal. Futuros estudios son necesarios para evaluar el efecto del estilo sobre la expresión de genes relacionados con el desarrollo de obesidad y sus complicaciones.

5.9 Características generales de la población en el estudio PREDIMED

En el presente trabajo se analizaron las características basales de los participantes del estudio PREDIMED reclutados en el nodo de Valencia. Estos participantes se caracterizan por presentar un elevado riesgo cardiovascular al tratarse de población de edad elevada, bien diabéticos o con tres o más de los siguientes criterios: sobrepeso, hipertensión arterial, dislipemia, antecedentes familiares de cardiopatía precoz o tabaquismo. Así pues, en esta población, la prevalencia de diabéticos, obesos, hipercolesterolémicos e hipertensos es elevada con respecto a población general (Lahoz C et al, 2007; Bertomeu V et al, 2008; Gabriel R et al, 2008).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial, por lo que su prevención es un desafío para la salud pública (Zalesin KC et al, 2008; Takahara M y Shimomura I, 2014). La obesidad y la DMT2 son contempladas como las pandemias del siglo XXI. La obesidad abdominal y la resistencia a la insulina son factores de riesgo de DMT2 y de enfermedades cardiovasculares. Con la edad, la masa magra va disminuyendo y aumenta la masa grasa, que se acumula sobre todo a nivel visceral y abdominal (Yoneshiro T et al, 2011; Lee CG et al 2011) y se da tanto en hombres como en mujeres. Este acúmulo de grasa conlleva un mayor riesgo de complicaciones metabólicas como la DMT2, la hipertensión, ECV, enfermedades pulmonares y cáncer.

En el presente estudio realizado sobre población de alto riesgo cardiovascular, se observaron diferencias en función del sexo en varios aspectos bioquímicos. La prevalencia de hipercolesterolemia fue elevada, encontrándose diferencias según el sexo, donde las mujeres presentaban mayor porcentaje de

hipercolesterolemia. Se ha definido la dislipemia como alteraciones de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas plasmáticas (Oguejiofor OC et al, 2012), y ha sido considerado por numerosos estudios como un factor de riesgo cardiovascular (Yamada M et al, 1997; Oguejiofor OC et al, 2012; Gordon B et al, 2014). Asimismo, se ha reconocido la hipertrigliceridemia y el cHDL como factores de riesgo independiente (Cordero A et al, 2012). La presencia de concentraciones bajas de c-HDL y de hipertrigliceridemia se encuentran metabólicamente relacionados y su combinación ha sido denominado “dislipidemia aterogénica”, que a su vez está caracterizada con un aumento de los niveles de las partículas LDL de pequeño tamaño, con un nivel de c-LDL normal y con resistencia a la insulina (Vega GL, 2004; Chandra KS et al, 2014). Estudios epidemiológicos expresan que los valores de colesterol en España son similares o ligeramente inferiores al resto de países de Europa (Reiner Z et al, 2013). La prevalencia de dislipemia en población general española se encuentra alrededor del 30-51%, lo que hace que sea uno de los factores de riesgo cardiovascular más importante (Cordero A and Fácila L, 2015). En población española, se ha detectado que la concentración de colesterol aumenta con la edad, principalmente en mujeres. Al mismo tiempo, la edad, parece invertir las diferencias entre sexos, tanto en los niveles medios de colesterol total como en la prevalencia de hipercolesterolemia (Gabriel R et al, 2008). En hombres, el CT aumenta hasta los 65 años y luego se estabiliza o incluso disminuye. El c-HDL no aumenta con la edad, pero las cifras mayores se observan en las mujeres (Gabriel R et al, 2008). En esta población de riesgo cardiovascular, las mujeres presentan mayores niveles plasmáticos de CT, c-LDL y c-HDL y menor concentración de TG.

Por otro lado, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en hombres que en mujeres. Estos resultados han sido obtenidos en otros estudios internacionales (Wändell PE and Carlsson SC, 2014). Además, personas con edad más avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar DMT2. Estos datos coincidieron con los obtenidos en estudios realizados en población española los cuales mostraron que la prevalencia de la DMT2 era mayor en hombres que en mujeres y aumentaba con la edad (Soriguer F et al, 2012). Esta mayor prevalencia en hombres se ha asociado a una mayor obesidad abdominal y mayor resistencia a la insulina (Gale EA and Gillespie KM, 2001; Logue J et al, 2011).

En relación con la hipertensión, considerada otro de los factores de riesgo cardiovascular, la prevalencia fue elevada, con más de un 80% de la población total, sin detectarse diferencias entre hombres y mujeres. Estudios previos han indicado que la incidencia de la hipertensión aumenta con la edad (Mozaffarian D

et al, 2015). Estudios en población española mostraron que en individuos de entre 45-64 años, la prevalencia de HTA fue similar entre sexos, pero a partir de los 65 años, la prevalencia aumenta en mujeres (Gabriel R et al, 2008).

Por último, en relación con los parámetros antropométricos, se hallaron diferencias en función del sexo. Los hombres presentaron mayor peso y mayor perímetro de cintura. Sin embargo, fueron las mujeres las que presentaron mayor IMC y mayor prevalencia de la obesidad. Esta mayor prevalencia en mujeres se ha observado a nivel global (Mauvais-Jarvis F, 2015) y es debido a la diferente distribución del tejido adiposo debido a factores hormonales (Bouchard C, 1997; Bann D et al, 2015; Shea KL et al, 2015). En mujeres durante la menopausia se producen cambios en la distribución de la grasa corporal, incrementándose en la zona abdominal (Zhang H and Sairam MR, 2014). Estudios en población española se observó un incremento de la prevalencia de la obesidad con la edad, acentuándose las diferencias según el sexo en individuos mayores de 65 años, siendo las mujeres las que presentaban mayor prevalencia de obesidad (Gabriel R et al, 2008). A pesar de estas diferencias en la prevalencia, fueron los hombres los que presentaron mayor peso y mayor perímetro de cintura. En este sentido, en otros trabajos se ha detectado un mayor nivel de grasa abdominal y perímetro de cintura en hombres respecto a las mujeres (Carr MC et al, 2001).

5.10 Polimorfismos en genes microRNA

5.10.1 Polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a y la ingesta de bebidas

Respecto al polimorfismo funcional rs895819 en el gen pre-miR-27 (A> G) se detectó una fuerte asociación con el consumo de alcohol en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular. Estudios previos en humanos han visto la influencia de miRNAs en la ingesta de alcohol (Sathyan P et al, 2007; Miranda RC et al, 2010; Manzardo AM et al, 2013; Novo-Veleiro I et al, 2014; Gedik H et al, 2015; Ignacio C et al, 2015; Mamdani M et al, 2015; Gardiner AS et al, 2016). Estos estudios se han centrado en la medición de la expresión de ciertos miRNAs en diferentes tejidos y no en analizar la influencia de los polimorfismos genéticos en genes que codifican miRNAs (Novo-Veleiro I et al, 2014). Estos estudios midieron la expresión diferencial del perfil de miARN en el cerebro de individuos alcohólicos y los compararon con el perfil de miARN en controles no alcohólicos, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la expresión (Manzardo

AM et al, 2013; Ignacio C et al, 2015), lo que sugiere un papel regulador de los miRNAs en el consumo de alcohol. Lewohl et al observaron una sobreexpresión de 48 mRNAs en la corteza frontal de alcohólicos respecto a los controles (Manzardo AM et al, 2013). Los miRNAs que mostraron mayores diferencias en la corteza fueron: miR-553, miR-369-3p, miR-18a, miR-339-5p y miR-1. Estos autores concluyeron que los miRNAs podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de cambios relacionados con el alcohol en el cerebro humano, lo que sugiere que la regulación positiva de miRNAs en la corteza frontal de individuos con alcoholismo puede contribuir al deterioro y adaptación del funcionamiento neuronal en personas alcohólicas. En el presente trabajo se ha estudiado el miR27a, miRNA que no aparece en la lista de los sobreexpresados del estudio de Lewohl et al. Sin embargo, la diferencia con este estudio es la cantidad de alcohol consumido, ya que en esta población de alto riesgo cardiovascular se estudió la ingesta moderada de alcohol.

Además, Manzardo et al analizaron las diferencias en la expresión de miRNAs aislados de la corteza frontal de nueve alcohólicos y nueve controles, encontrando diferencias entre éstos (Ignacio C et al, 2015). Aunque detectaron diversos miRNAs expresados en alcohólicos, entre los que destacan el miR-375, miR-29b, miR-377 y miR-379, estos miRNAs no coinciden por los vistos en el estudio de Lewohl et al. No obstante, la comparación entre estos estudios no siempre es fácil, ya que utilizaron diferentes controles y en muchas ocasiones los controles no son totalmente abstemios. Estudios posteriores se han centrado en los perfiles de miRNAs que circulan en suero o plasma como biomarcadores de la ingesta de alcohol (Ignacio C et al, 2015; Gardiner AS et al, 2016), también utilizando diferentes criterios de inclusión. Por este motivo, sería necesario la estandarización en la definición de casos y controles y una medición más directa del consumo de alcohol.

Debido a las dificultades en la medición de la expresión de miARN por la falta de estandarización, así como los diferentes resultados obtenidos dependiendo del método o tejido utilizado, el análisis de polimorfismos en genes que codifican miRNAs es un campo interesante debido a su reproducibilidad en la evaluación del papel de miRNAs en el consumo de alcohol. Por otra parte, se sabe que un único miARN puede dirigirse a cientos de ARNm y la detección de un polimorfismo en un gen que codifica un particular miARN puede afectar a muchos ARNm con diferentes efectos (Sethupathy P et al, 2013; Huan T et al, 2015).

Los miRNAs son transcritos inicialmente como miRNA primarios (pri-miRNA) que tienen varios cientos de nucleótidos, los cuales son procesados en

miRNA precursores (pre-miRNA). Estos pre-miRNA son procesados por *Dicer* a miRNAs maduros (Saunders MA et al, 2007; Sethupathy P et al, 2013). Polimorfismos en pre-miRNA pueden tener un importante papel funcional en la unión y regulación posttranscripcional (Huan T et al, 2015). Asimismo, las variaciones genéticas en pre-miRNA son relativamente bajas (10 % en los pre-miRNAs) por lo que resalta su relevancia funcional.

A pesar de esta posible importancia funcional, pocos estudios han analizado polimorfismos en genes que codifican microRNAs para analizar su asociación con la ingesta de alcohol. Sin embargo, solo un estudio ha analizado esta relación. Novo-Veleiro et al analizaron la prevalencia del polimorfismo miR-146a (rs2910164) en casos de alcoholismo en varones y controles del mismo sexo, y reportaron una mayor prevalencia del alelo C en los bebedores respecto al grupo control (Novo-Veleiro I et al, 2014). No obstante, este estudio no determinó el consumo total de alcohol ni la ingesta de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, por lo que podemos afirmar que el presente estudio es el primero que ha mostrado una asociación entre un gen que codifica un miARN (miRNA-27a) y el consumo diario de alcohol (g/día), así como el consumo de bebidas alcohólicas.

En la población de alto riesgo analizada, detectamos una fuerte asociación entre el consumo de alcohol y el polimorfismo pre-miR-27a, siendo los sujetos GG los que tuvieron una mayor ingesta, incluso después de ajustar por factores de confusión. Además, se realizó un análisis de sensibilidad y se halló una fuerte homogeneidad entre los diferentes niveles, apoyando así la consistencia de estos resultados. Por lo tanto, los individuos tenían una mayor probabilidad (aproximadamente 3 veces más) de beber mayor cantidad de alcohol (referencia ingesta límite moderada) que los sujetos con el genotipo AA. Estas diferencias las observamos al analizar por sexo, obesidad y según la adherencia a la Dieta Mediterránea. Por el contrario, obtuvimos un menor consumo de alcohol y una menor prevalencia de bebedores en los individuos con DMT2 respecto a los no diabéticos, pudiendo reflejar una modificación ambiental en la influencia genética. Además, diversos trabajos han relacionado este polimorfismo con un mayor riesgo de cáncer, curiosamente relacionados con el consumo de alcohol (gástrico, colorrectal, pulmonar, etc.), pudiendo revelar al polimorfismo pre-mir-27a como indicador directo de consumo de alcohol (Boef AG et al, 2015).

Al ser la primera vez que se ha asociado este polimorfismo pre-mir con el consumo de alcohol en humanos, desconocemos los mecanismos a través de los cuales se produce esta asociación. No obstante, existen estudios que han mostrado la funcionalidad de este polimorfismo y han determinado que el alelo G se asocia

con mayores niveles de miR27a (Sun Q et al, 2010; Song B et al, 2014). Debido a la funcionalidad del gen y al aumento de la presión en miR-27a en los portadores del alelo G respecto a los homocigotos AA, nos permite argumentar que este polimorfismo puede alterar la interacción entre el miR27a y la regulación en la ingesta de alcohol. La proteína *serpin peptidase inhibitor clade I* (Serpini1) es inhibida por mir27. Serpini1 es secretada por el cerebro y se encuentra implicada en el desarrollo de la tolerancia analgésica y especialmente, en la tolerancia a la morfina. Ratones *knockout* para Serpini1 desarrollan menos tolerancia analgésica que los ratones *wild type*, sugiriendo así un papel de mir27a y Serpini1 en la respuesta al consumo crónico de opioides (Tapocik JD et al, 2016). Igualmente, los efectos del alcohol están mediados por interacciones entre sistemas neuroquímicos, incluyendo el sistema opioide (Luo C et al, 2015). En base a esto, una mayor unión entre el target y el mir27a produciría una menor tolerancia al alcohol (alelo salvaje presente), mientras que una menor unión (variante mutada) podría aumentar la tolerancia al alcohol y consecuentemente una mayor necesidad de alcohol, tal y como se observa en los homocigotos para el alelo mutado G. Sin embargo, este mecanismo se ha hipotetizado y sería necesario más estudios que apoyen estas especulaciones. Por todo esto, futuros estudios son necesarios para replicar los resultados obtenidos en este trabajo, conocer el mecanismo subyacente entre el polimorfismo pre-mir27a y el consumo de alcohol y determinar la posible función del polimorfismo rs895819 como biomarcador genético, al igual que ya lo hacen actualmente otros polimorfismos de enzimas metabolizadoras del alcohol, ADH1B (alcohol deshidrogenasa 1B, Clase I) y ALDH2 (familia aldehído deshidrogenasa 2).

5.10.2 Otros polimorfismos en miRNAs y el consumo de alimentos

En población de alto riesgo cardiovascular detectamos que polimorfismos en microRNAs, como es el caso del rs11614913 en miRNA-196a2 y rs2292832 en miRNA-149 se han asociado con el consumo de grasas saturadas y colesterol en el primer caso, y de AGP en el miRNA-149.

Hasta nuestro conocimiento, no existe en la literatura científica, referencias que hayan asociado estos polimorfismos con el consumo de alimentos. No obstante, un estudio realizado en modelos animales ha observado una relación entre el consumo de grasas y la expresión del miRNA-149, pudiendo afectar al peso ponderal (Mohamed JS et al, 2014).

Por este motivo, son necesarios la replicación de estos resultados en diversas poblaciones y estudiar el mecanismo biológico que subyace entre polimorfismos en microRNAs el consumo de alimentos.

5.10.3 Polimorfismos rs11614913 en miRNA-196a2 en miRNAs y parámetros de obesidad

En los últimos años se han realizado grandes avances en el descubrimiento de la función reguladora de miRNAs en enfermedades metabólicas (Ghanbari M et al, 2015). Variaciones en polimorfismos pueden afectar a la expresión de genes miRNA y contribuir al desarrollo de patologías (Bao L et al, 2007), incluyendo la obesidad (Hilton C et al, 2013).

El rs11614913 es una variante funcional situada en pre-miR-196a2 que se ha relacionado con varios trastornos y fenotipos, como son diversos tipos de cánceres (Toraih EA et al, 2016). Además, otros autores han mostrado la asociación entre este polimorfismo con la enfermedad cardiaca (Buraczynska M et al, 2014; Sung JH et al, 2016).

En la población del estudio PREDIMED se detectó que el alelo mutado del polimorfismo rs11614913 en el miRNA-196a2 se asoció con un mayor perímetro de la cintura en mujeres, proporcionando evidencia adicional de la participación de este microRNA en la obesidad abdominal. Estos hallazgos coinciden con los obtenidos por Ghanbari M et al. El alelo mutado puede afectar a la estructura y procesamiento del pre-miRNA, disminuyendo los niveles de expresión del miRNA-196a2 maduro, pudiendo explicar esta alteración en la expresión del miRNA las diferencias en el perímetro de la cintura. Este mismo estudio, identificó los genes diana del miRNA-196a2; SFMBT1 y HOXC8, cuyo aumento de la expresión debido a la presencia del alelo mutante T contribuye a un mayor perímetro de la cintura a través del aumento de la adiposidad (Ghanbari M et al, 2015).

Los resultados obtenidos nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1. En esta población mediterránea las principales variables del estilo de vida (actividad física, hábito tabáquico, patrón de sueño, consumo de alcohol y calidad nutricional de la dieta) se asocian con el riesgo de obesidad. Además, los casos de obesidad muestran un peor perfil cardiometabólico.
2. Hemos detectado una gran variabilidad en la percepción de los distintos sabores en la población estudiada. Esta variabilidad se observa tanto para el sabor dulce, como para el amargo, ácido, salado y umami. Esta variabilidad para algunos sabores está relacionada con el sexo, edad y obesidad, además de otras variables. Además, hemos detectado asociaciones entre percepción del sabor y preferencias por determinados sabores. Así, se ha encontrado una correlación inversa entre la percepción del sabor salado y la preferencia por este sabor. Catadores del sabor amargo, dulce y ácido muestran un menor consumo de alimentos característicos de estos sabores. Individuos no catadores para el sabor dulce, salado y ácido presentan mayor adiposidad y obesidad que los catadores para estos sabores.
3. En el análisis de asociación entre la intensidad de percepción del sabor y polimorfismos de genes receptores del sabor, hemos encontrado una asociación muy significativa entre el sabor amargo y los polimorfismos en los receptores de dicho sabor. Asociaciones menos fuertes se han encontrado para los sabores dulce y salado. Portadores del genotipo catador para el sabor dulce (TAS1R2) y para el salado (SCNN1B), se asocian, con un menor consumo de alimentos categorizados como dulces y una menor ingesta de sal, respectivamente. El genotipo catador para el sabor amargo presenta un mayor riesgo de obesidad y de otros factores relacionados. Por el contrario, portadores del genotipo catador al sabor dulce muestran menor riesgo de obesidad y parámetros bioquímicos, así como un menor riesgo de HTA en los portadores del genotipo catador del sabor salado. La variante original del rs1761667 (A/G) del gen CD36 se relaciona con mayor nivel lipídico.

4. Las variantes genéticas seleccionadas para el análisis de su asociación con el consumo de alimentos y bebidas han mostrado importantes asociaciones con el consumo de los mismos, así como con fenotipos relacionados. El polimorfismo rs2472297 del gen CYP1A2 se ha asociado con el consumo de café y con un mayor riesgo de hipertensión arterial. La variante lactasa persistente del polimorfismo rs4988235 del gen LCT se ha relacionado con un mayor consumo de lácteos y menor obesidad central. En población de alto riesgo cardiovascular, el polimorfismo rs895819 en el pre-miR-27a influye en el consumo de bebidas alcohólicas, y los rs11614913 en el miRNA196a2 y rs2292832 en el miRNA-149 en el consumo de ácidos grasos.
5. Variantes genéticas de polimorfismos localizados en genes implicados en el ciclo circadiano se han asociado con la calidad del sueño nocturno, con la ingesta alimentaria y con el perfil cardiometabólico. Entre ellos, destacamos la asociación del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK con una mayor ingesta de AGP y un menor riesgo de adiposidad, obesidad y diabetes. También se han mostrado asociación con fenotipos relacionados con la obesidad, entre las que destacan en el rs1982350 del gen BMAL1 con la glucemia y el rs10830963 del gen MTNR1B con la glucemia y la hipertensión.
6. Los polimorfismos genéticos estudiados se asocian significativamente con fenotipos intermedios de obesidad (parámetros antropométricos, composición corporal, glucemia, concentraciones plasmáticas de lípidos y tensión arterial), replicando asociaciones referidas en otras poblaciones e incluso hallando nuevas asociaciones descritas por primera vez en población mediterránea. Entre las diferentes asociaciones significativas, las más relevantes son las siguientes: el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la glucemia y obesidad, el rs17782313 del gen MC4R con el IMC, perímetro de la cintura y grasa visceral, el rs3802177 del gen SLC30A8 con la glucemia y adiposidad central, rs7903146 del gen TCF7L2 con la glucemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial y el rs3812316 del gen MLXIPL con las concentraciones de triglicéridos, c-HDL y glucosa y el rs708272 del gen CETP con el nivel de c-HDL.
7. Además de las asociaciones individuales de estos polimorfismos con fenotipos relacionados con la obesidad, se han hallado importantes interacciones gen*gen que muestran que el impacto de una variante genética sobre un fenotipo puede depender de la presencia de otra variante en otro gen distinto. Entre ellas, las más relevantes han sido las observadas entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y el rs7903146 del gen TCF7L2 en la determinación del peso corporal, esta variante

del gen FTO y el rs1982350 del gen BMAL1 para determinar el perímetro de la cintura, y el rs9939609 de la FTO y el rs3802177 del gen SLC30A8 con el nivel de glucosa plasmática. Al mismo tiempo, hemos encontrado diversas interacciones gen*ambiente, de forma que los efectos de determinadas variantes genéticas son modulados por factores ambientales. Las interacciones detectadas fueron las siguientes: la interacción con tabaco del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK sobre el IMC, la interacción con actividad física del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL sobre el peso, nivel de c-HDL y TG, las interacciones con calidad del sueño en el rs35874116 del gen TAS1R2 respecto al perímetro de la cintura y glucemia, en el rs3812316 del gen MLXIPL concentraciones de c-HDL, en el rs7903146 del gen TCF7L2 con glucemia, y por última, las interacciones con dieta del polimorfismo rs708272 del gen CETP en concentraciones lipídicas y en el rs3802177 del gen SLC30A8 sobre la glucemia basal.

8. Las mujeres muestran respecto a los hombres diferencias en el estilo de vida, preferencias alimentarias, percepción de sabores y nivel de expresión génica, así como diferencias en la asociación de los polimorfismos estudiados respecto a fenotipos intermedios de obesidad.
9. En el estudio de expresión génica nos ha permitido conocer que el estilo de vida (tabaquismo, sueño y sedentarismo), situaciones clínicas (obesidad central y diabetes) y variantes genéticas de polimorfismos en genes relacionados se asocian con diferencias en la expresión relativa de los genes estudiados.
10. En el seguimiento de la sub-muestra de participantes, se hallaron cambios en el nivel de expresión de los genes CLOCK, PER1, FTO, CD36 y VRK2. Conjuntamente, mayor nivel de expresión génica de los genes analizados se ha asociado con una mayor pérdida de peso, perímetro de la cintura, masa grasa y grasa visceral en población general mediterránea.

The CONCLUSIONS of this thesis are:

1. In this Mediterranean population the main variables of lifestyle (physical activity, tobacco smoking, sleep pattern, alcohol intake and nutritional quality of diet) are associated with the risk of obesity. Moreover, the cases of obesity present a worse cardiometabolic profile.
2. We have detected wide variability in the perception of different tastes in the population studied. This variability is observed both for sweet taste and for bitter, sour, salty or umami taste. This variability for some tastes is related to sex, age, and obesity among other variables. Furthermore, we have detected associations between taste perception and preferences for certain tastes. Hence, an inverse correlation has been found between the perception of salty taste and the preference for that taste. Tasters of bitter, sweet and sour tastes present a lower consumption of the characteristic foods with those tastes. Non-taster individuals for sweet, salty and sour tastes present greater adiposity and obesity than tasters for those tastes.
3. In the analysis of the association between the intensity of taste perception and the polymorphisms of the taste receptor genes, we have found a highly significant association between bitter taste and the polymorphisms in the receptors of that taste. Weaker associations have been found for sweet and salty tastes. Carriers of the taster genotype for sweet taste (TAS1R2) and for salty taste (SCNN1B) are associated with a lower intake of foods categorized as sweet and a lower salt intake, respectively. The taster genotype for bitter taste presents a higher risk of obesity and other related factors. In contrast, carriers of the sweet taste genotype present a lower risk of obesity and biochemical parameters, as well as a lower risk of hypertension in carriers of the salty taste genotype. The original variant of the rs1761667 (A/G) in the CD36 gene is associated with a higher lipid level.
4. The genetic variants selected for analyzing their association with food and drink intake have presented important associations with that intake and with related phenotypes. The rs2472297 polymorphism in the CYP1A2 gene is associated with coffee intake and a higher risk of high blood pressure. The persistent lactase variant of the rs4988235 polymorphism in the LCT gene is associated with a higher intake of dairy products and lower central obesity. In the high cardiovascular risk population, the rs895819 polymorphism in the pre-miR-27a has

an influence on the consumption of alcoholic beverages and the rs11614913 in the miRNA196a2 and rs2292832 in the miRNA-149 on fatty acids intake.

5. Genetic variants of polymorphisms located in the genes implicated in the circadian cycle are associated with the quality of nocturnal sleep, with food intake and with the cardiometabolic profile. Outstanding among them is the association of the rs4580704 polymorphism in the CLOCK gene with a higher MUFA intake and a lower risk of adiposity, obesity and diabetes. An association has also been shown with phenotypes related to obesity, outstanding among which are the rs1982350 in the BMAL1 gene with blood sugar and the rs10830963 in the MTNR1B gene with blood sugar and high blood pressure.
6. The genetic polymorphisms studied are significantly associated with intermediate phenotypes of obesity (anthropometric parameters, body composition, blood sugar, lipid plasma concentrations and blood pressure), thereby replicating associations referred to in other populations and even presenting new associations, reported for the first time, in the Mediterranean population. Among the different significant associations, the most important are as follows: the rs9939609 polymorphism in the FTO gene with blood sugar and obesity, the rs17782313 in the MC4R gene with BMI, waist circumference and visceral fat, the rs3802177 in the SLC30A8 with blood sugar and central adiposity, the rs7903146 in the TCF7L2 gene with blood sugar, hypertriglyceridemia and blood pressure and the rs3812316 in the MLXIPL gene with triglyceride concentrations, HDL and glucose and the rs708272 in the CETP gene with the level of HDL.
7. In addition to the individual associations of these polymorphisms with phenotypes related to obesity, important gene*gene interactions have been found that show that the impact of the gene variant on a phenotype can depend on the presence of another variant in another distinct gene. Among them, the most important are those observed between the rs9939609 polymorphism in the FTO gene and the rs7903146 in the TCF7L2 gene in determining body weight, that variant in the FTO gene and the rs1982350 in the BMAL1 gene in determining waist circumference and the rs9939609 in the FTO gene and the rs3802177 in the SLC30A8 gene with glucose plasma level. At the same time, we have found various gene*environment interactions in such a way that the effects of certain genetic variants are modulated by environmental factors. The interactions detected were as follows: the interaction with tobacco of the rs4580704 polymorphism in the CLOCK gene on BMI, the interaction with physical activity of the rs3812316 polymorphism in the MLXIPL gene on weight, level of HDL and TG, the

interactions with sleep quality of the rs35874116 polymorphism in the TAS1R2 gene on waist circumference and blood sugar, the rs3812316 in the MLXIPL gene on HDL concentrations, the rs7903146 in the TCF7L2 gene on blood sugar and, lastly, the interactions with diet of the rs708272 polymorphism in the CETP gene on lipid concentrations and the rs3802177 in the SLC30A8 gene on baseline blood sugar.

8. There are differences between men and women in lifestyle, food preferences, taste perception and level of genetic expression, as well as differences in the association of the polymorphisms studied with regard to intermediate phenotypes of obesity.
9. The genetic expression study has allowed us to understand that lifestyle (tobacco addiction, sleep and sedentarism), clinical situations (central obesity and diabetes) and genetic variants of polymorphisms in related genes are associated with differences in the relative expression of the genes studied.
10. In the follow-up of the sub-sample of participants, changes were found in the level of expression of the CLOCK, PER1, FTO, CD36 and VRK2 genes. Jointly, a higher level of genetic expression of the genes analyzed is associated with greater reduction in weight, waist circumference, fat mass and visceral fat in the general Mediterranean population.

En este Capítulo se han incluido todas las referencias manejadas a lo largo de esta tesis según el orden alfabético:

Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2046-52.

Aballay LR, Eynard AR, Díaz Mdel P, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev*. 2013 Mar;71(3):168-79.

Aballay LR, Eynard AR, Díaz Mdel P, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev*. 2013 Mar;71(3):168-79.

Aberle J, Hopfer I, Beil FU, Seedorf U. Association of peroxisome proliferator-activated receptor delta +294T/C with body mass index and interaction with peroxisome proliferator-activated receptor alpha L162V. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Dec;30(12):1709-13.

Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):753-61.

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Evaluación nutricional de la dieta Española I. Energía y macronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). [en línea]. 2011. [Consultado el 3 de Octubre 2011]. Disponible en: http://www.tappers.es/media/wysiwyg/valoracion_nutricional_enide_macronutrientes.pdf

Ahmad N, Adam SI, Nawi AM, Hassan MR, Ghazi HF. Abdominal Obesity Indicators: Waist Circumference or Waist-to-hip Ratio in Malaysian Adults Population. *Int J Prev Med*. 2016 Jun 8;7:82.

Ajay VS, Gupta R, Panniyammakkal J, Chaturvedi V, Prabhakaran D, Reddy KS. National cardiovascular disease database. India: Ministry of Health & Family, Government of India and WHO [en línea]. 2005. [Consultado el 12 de Noviembre 2016]. Disponible en:

http://www.searo.who.int/india/topics/cardiovascular_diseases/NCD_Resources_National_CVD_database-Final_Report.pdf?ua=1

Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obes Rev.* 2017 Feb;18 Suppl 1:25-33.

Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics.* 2015 Aug;290(4):1191-221.

Alkerwi A, Donneau AF, Sauvageot N, Lair ML, Scheen A, Albert A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public Health.* 2011;11:4.

Allebrandt KV, Teder-Laving M, Akyol M, Pichler I, Müller-Myhsok B, Pramstaller P, Merrow M, Meitinger T, Metspalu A, Roenneberg T. CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations. *Biol Psychiatry.* 2010 Jun 1;67(11):1040-7.

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1686-96.

Almiron-Roig E, Palla L, Guest K, Ricchiuti C, Vint N, Jebb SA, Drewnowski A. Factors that determine energy compensation: a systematic review of preload studies. *Nutr Rev.* 2013 Jul;71(7):458-73.

Almon R, Alvarez-Leon EE, Engfeldt P, Serra-Majem L, Magnuson A, Nilsson TK. Associations between lactase persistence and the metabolic syndrome in a cross-sectional study in the Canary Islands. *Eur J Nutr.* 2010 Apr;49(3):141-6.

Alonso A, Martínez-González MA, Serrano-Martínez M. [Fish omega-3 fatty acids and risk of coronary heart disease]. *Med Clin (Barc).* 2003 Jun 7;121(1):28-35.

Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001 Apr;321(4):225-36.

Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, Dermitzakis E, Schaffner SF, Yu F, Peltonen L, Dermitzakis E, Bonnen PE, Altshuler DM, Gibbs RA, de Bakker PI, Deloukas P, Gabriel SB, Gwilliam R, Hunt S, Inouye M, Jia X, Palotie A, Parkin M, Whittaker P, Yu F, Chang K, Hawes A, Lewis LR, Ren Y, Wheeler D, Gibbs RA, Muzny DM, Barnes C, Darvishi K, Hurler M, Korn JM, Kristiansson K, Lee C, McCarroll SA, Nemes J, Dermitzakis E, Keinan A, Montgomery SB, Pollack S, Price AL, Soranzo N, Bonnen PE, Gibbs RA, Gonzaga-Jauregui C, Keinan A, Price AL, Yu F, Anttila V, Brodeur W, Daly MJ, Leslie S, McVean G, Moutsianas L, Nguyen H, Schaffner SF, Zhang Q, Ghorji MJ, McGinnis R, McLaren W, Pollack S, Price AL, Schaffner SF, Takeuchi F, Grossman SR, Shlyakhter I, Hostetter EB, Sabeti PC, Adebamowo CA, Foster MW, Gordon DR, Licinio J, Manca MC, Marshall PA, Matsuda I, Ngare D, Wang VO, Reddy D, Rotimi CN, Royal CD, Sharp RR, Zeng C, Brooks LD, McEwen JE.

International HapMap 3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature*. 2010 Sep 2;467(7311):52-8.

Alvarez Cosmea A, López Fernández V, Suárez García S, Arias García T, Prieto Díaz MA, Díaz González L. Differences in the prevalence of metabolic syndrome according to the ATP-III and WHO definitions. *Med Clin (Barc)*. 2005 Mar 19;124(10):368-70.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.

Amin N, Byrne E, Johnson J, Chenevix-Trench G, Walter S, Nolte IM; kConFab Investigators., Vink JM, Rawal R, Mangino M, Teumer A, Keers JC, Verwoert G, Baumeister S, Biffar R, Petersmann A, Dahmen N, Doering A, Isaacs A, Broer L, Wray NR, Montgomery GW, Levy D, Psaty BM, Gudnason V, Chakravarti A, Sulem P, Gudbjartsson DF, Kiemeny LA, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, van Rooij FJ, Aulchenko YS, Hottenga JJ, Rivadeneira FR, Hofman A, Uitterlinden AG, Hammond CJ, Shin SY, Ikram A, Witteman JC, Janssens AC, Snieder H, Tiemeier H, Wolfenbutter BH, Oostra BA, Heath AC, Wichmann E, Spector TD, Grabe HJ, Boomsma DI, Martin NG, van Duijn CM. Genome-wide association analysis of coffee drinking suggests association with CYP1A1/CYP1A2 and NRCAM. *Mol Psychiatry*. 2012 Nov;17(11):1116-29.

Anderson GH. Sugars, sweetness, and food intake. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jul;62(1 Suppl):195S-201S; discussion 201S-202S.

Andersson EA, Holst B, Sparsø T, Grarup N, Banasik K, Holmkvist J, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Egerod KL, Lauritzen T, Sørensen TI, Bonnefond A, Meyre D, Froguel P, Schwartz TW, Pedersen O, Hansen T. MTNR1B G24E variant associates With BMI and fasting plasma glucose in the general population in studies of 22,142 Europeans. *Diabetes*. 2010 Jun;59(6):1539-48.

Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S. Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Feb;52(2):329-35.

Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology*. 2005 Dec;146(12):5631-6.

Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Rasmussen SS, Clausen JO, 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(1):95-101.

Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, McDonnell M, Hess D, Joseph L, Gokce N. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1654-9.

Apr;1281:178-90. Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res.* 2005 Mar;13(3):381-490.

Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 1;181(5):507-13.

Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, Pallardo LF, Pedro-Botet J, Perez Jimenez F, Pintó X, Plaza I, Rubiés J, Zúñiga M. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(1):39-58. Review. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(4):302.

Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Mahmoodi B, Azizi F. Fast Food Intake Increases the Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One.* 2015 Oct 8;10(10):e0139641.

Audrain JE, Klesges RC, Klesges LM. Relationship between obesity and the metabolic effects of smoking in women. *Health Psychol.* 1995 Mar;14(2):116-23.

Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jul;90(1):164-8.

Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT, Smith WC. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* 2004 Aug;17(4):317-35.

Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care.* 2003 Feb;26(2):380-4.

Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 2003 Jan 27;163(2):205-9.

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group.. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011 Dec;14(12A):2274-84.

Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:389-414.

Bachmanov AA, Inoue M, Ji H, Murata Y, Tordoff MG, Beauchamp GK. Glutamate taste and appetite in laboratory mice: physiologic and genetic analyses. *Am J Clin Nutr.* 2009 Sep;90(3):756S-763S.

Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: Visceral allies in the obesity wars. *Science.* 2005;307:1909- 1914.

- Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes*. 2012 Dec;61(12):3078-80.
- Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, Gidding S. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3):342-8.
- Banegas J.R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España: importancia de la dislipidemia. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(4):4-8.
- Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernández R, Civeira F; HISPALIPID Study Group Investigators. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis*. 2006;188:420-4.
- Banegas-Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipert*. 2005;22(9):353-62.
- Banegas JR, Villara F, Graciana A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(G):3-12.
- Banerjee M, Gautam S, Saxena M, Kumar-Bid H, Agrawal CG. Association of CD36 gene variants rs1761667 (G > A) and rs1527483 (C > T) with Type 2 diabetes in North Indian population. *Inter Journal Diab Mell*. 2010; 179-183.
- Bann D, Wu FC, Keevil B, Lashen H, Adams J, Hardy R, Muniz G, Kuh D, Ben-Shlomo Y, Ong KK. Changes in testosterone related to body composition in late midlife: Findings from the 1946 British birth cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Jul;23(7):1486-92.
- Bao L, Zhou M, Wu L, Lu L, Goldowitz D, Williams RW, Cui Y. PolymiRTS Database: linking polymorphisms in microRNA target sites with complex traits. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D51-4.
- Barbarossa IT, Melis M, Mattes MZ, Calò C, Muroli P, Crnjar R, Tepper BJ. The gustin (CA6) gene polymorphism, rs2274333 (A/G), is associated with fungiform papilla density, whereas PROP bitterness is mostly due to TAS2R38 in an ethnically-mixed population. *Physiol Behav*. 2015 Jan;138:6-12.
- Barefoot JC, Grønbaek M, Feaganes JR, McPherson RS, Williams RB, Siegler IC. Alcoholic beverage preference, diet, and health habits in the UNC Alumni Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2002 Aug;76(2):466-72.
- Barona J, Jones JJ, Kopec RE, Comperatore M, Andersen C, Schwartz SJ, Lerman RH, Fernandez ML. A Mediterranean-style low-glycemic-load diet increases plasma carotenoids and decreases LDL oxidation in women with metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2012 Jun;23(6):609-15.

- Barragán R, Coltell O, Asensio EM, Francés F, Sorlí JV, Estruch R, Salas-Huetos A, Ordovas JM, Corella D. MicroRNAs and Drinking: Association between the Pre-miR-27a rs895819 Polymorphism and Alcohol Consumption in a Mediterranean Population. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 16;17(8).
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):644-51.
- Bartoshuk LM, Duffy VB, Hayes JE, Moskowitz HR, Snyder DJ. Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: problems, solutions and new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1137-48.
- Barzizza F. Obesity and the heart. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2001 Dec;47(4):229-34.
- Barzizza F. Obesity and the heart. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2001 Dec;47(4):229-34.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006 Mar;17(1):4-12.
- Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie AG. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Méd Méx*. 2007 Sep 143;6:39-48.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):369-81.
- Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2003 Nov;5(6):492-9.
- Been LF, Hatfield JL, Shankar A, Aston CE, Ralhan S, Wander GS, Mehra NK, Singh JR, Mulvihill JJ, Sanghera DK. A low frequency variant within the GWAS locus of MTNR1B affects fasting glucose concentrations: genetic risk is modulated by obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Nov;22(11):944-51.
- Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol*. 2009 May;19(5):351-7.
- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*. 2005 Mar;6(3):221-34.
- Benoist F, Lau P, McDonnell M, Doelle H, Milne R, McPherson R. Cholesteryl ester transfer protein mediates selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by human adipose tissue. *J Biol Chem*. 1997 Sep 19;272(38):23572-7.

Berentzen T, Kring SI, Holst C, Zimmermann E, Jess T, Hansen T, Pedersen O, Toubro S, Astrup A, Sørensen TI. Lack of association of fatness-related FTO gene variants with energy expenditure or physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2904-8.

Bergholdt HK, Nordestgaard BG, Ellervik C. Milk intake is not associated with low risk of diabetes or overweight-obesity: a Mendelian randomization study in 97,811 Danish individuals. *Am J Clin Nutr.* 2015 Aug;102(2):487-96.

Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, Kerege A, Playdon M, Samek AM, Eckel RH. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes.* 2012 Dec;61(12):3156-66.

Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Schütze M, Drogan D, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Teucher B, Kaaks R, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Tumino R, Vineis P, Beulens JW, Redondo ML, Duell EJ, Molina-Montes E, Navarro C, Barricarte A, Arriola L, Allen NE, Crowe FL, Khaw KT, Wareham N, Romaguera D, Wark PA, Romieu I, Nunes L, Riboli E, Ferrari P. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Int J Epidemiol.* 2013 Dec;42(6):1772-90.

Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, Ganna A, Wheeler E, Feitosa MF, Justice AE, Monda KL, Croteau-Chonka DC, Day FR, Esko T, Fall T, Ferreira T, Gentilini D, Jackson AU, Luan J, Randall JC, Vedantam S, Willer CJ, Winkler TW, Wood AR, Workalemahu T, Hu YJ, Lee SH, Liang L, Lin DY, Min JL, Neale BM, Thorleifsson G, Yang J, Albrecht E, Amin N, Bragg-Gresham JL, Cadby G, den Heijer M, Eklund N, Fischer K, Goel A, Hottenga JJ, Huffman JE, Jarick I, Johansson Å, Johnson T, Kanoni S, Kleber ME, König IR, Kristiansson K, Kutalik Z, Lamina C, Lecoeur C, Li G, Mangino M, McArdle WL, Medina-Gomez C, Müller-Nurasyid M, Ngwa JS, Nolte IM, Paternoster L, Pechlivanis S, Perola M, Peters MJ, Preuss M, Rose LM, Shi J, Shungin D, Smith AV, Strawbridge RJ, Surakka I, Teumer A, Trip MD, Tyrer J, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Vandeput L, Waite LL, Zhao JH, Absher D, Asselbergs FW, Atalay M, Attwood AP, Balmforth AJ, Basart H, Beilby J, Bonnycastle LL, Brambilla P, Bruinenberg M, Campbell H, Chasman DI, Chines PS, Collins FS, Connell JM, Cookson WO, de Faire U, de Vegt F, Dei M, Dimitriou M, Edkins S, Estrada K, Evans DM, Farrall M, Ferrario MM, Ferrières J, Franke L, Frau F, Gejman PV, Grallert H, Grönberg H, Gudnason V, Hall AS, Hall P, Hartikainen AL, Hayward C, Heard-Costa NL, Heath AC, Hebebrand J, Homuth G, Hu FB, Hunt SE, Hyppönen E, Iribarr en C, Jacobs KB, Jansson JO, Jula A, Kähönen M, Kathiresan S, Kee F, Khaw KT, Kivimäki M, Koenig W, Kraja AT, Kumari M, Kuulasmaa K, Kuusisto J, Laitinen JH, Lakka TA, Langenberg C, Launer LJ, Lind L, Lindström J, Liu J, Liuzzi A, Lokki ML, Lorentzon M, Madden PA, Magnusson PK, Manunta P, Marek D, März W, Mateo Leach I, McKnight B, Medland SE, Mihailov E, Milani L, Montgomery GW, Mooser V, Mühleisen TW, Munroe PB, Musk AW, Narisu N, Navis G, Nicholson G, Nohr EA, Ong KK, Oostra BA, Palmer CN, Palotie A, Peden JF, Pedersen N, Peters A, Polasek O, Pouta A, Pramstaller PP, Prokopenko I, Pütter C, Radhakrishnan A, Raitakari O, Rendon A, Rivadeneira F, Rudan I, Saaristo TE, Sambrook JG, Sanders AR, Sanna S, Saramies J, Schipf S, Schreiber S, Schunkert H, Shin SY, Signorini S, Sinisalo J, Skrobek B, Soranzo N, Stancáková A, Stark K, Stephens JC, Stirrups K, Stolk RP, Stumvoll M, Swift AJ, Theodoraki EV, Thorand B, Tregouet DA, Tremoli E, Van der Klauw MM, van Meurs JB, Vermeulen SH, Viikari J, Virtamo J, Vitart V, Waeber G, Wang

Z, Widén E, Wild SH, Willemsen G, Winkelmann BR, Wittteman JC, Wolffenbuttel BH, Wong A, Wright AF, Zillikens MC, Amouyel P, Boehm BO, Boerwinkle E, Boomsma DI, Caulfield MJ, Chanock SJ, Cupples LA, Cusi D, Dedoussis GV, Erdmann J, Eriksson JG, Franks PW, Froguel P, Gieger C, Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Hengstenberg C, Hicks AA, Hingorani A, Hinney A, Hofman A, Hovingh KG, Hveem K, Illig T, Jarvelin MR, Jöckel KH, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kiemeny LA, Kuh D, Laakso M, Lehtimäki T, Levinson DF, Martin NG, Metspalu A, Morris AD, Nieminen MS, Njølstad I, Ohlsson C, Oldehinkel AJ, Ouweland WH, Palmer LJ, Penninx B, Power C, Province MA, Psaty BM, Qi L, Rauramaa R, Ridker PM, Ripatti S, Salomaa V, Samani NJ, Snieder H, Sørensen TI, Spector TD, Stefansson K, Tönjes A, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Uusitupa M, van der Harst P, Vollenweider P, Wallaschofski H, Wareham NJ, Watkins H, Wichmann HE, Wilson JF, Abecasis GR, Assimes TL, Barroso I, Boehnke M, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Frayling T, Groop LC, Haritunian T, Heid IM, Hunter D, Kaplan RC, Karpe F, Moffatt MF, Mohlke KL, O'Connell JR, Pawitan Y, Schadt EE, Schlessinger D, Steinthorsdottir V, Strachan DP, Thorsteinsdottir U, van Duijn CM, Visscher PM, Di Blasio AM, Hirschhorn JN, Lindgren CM, Morris AP, Meyre D, Scherag A, McCarthy MI, Speliotes EK, North KE, Loos RJ, Ingelsson E. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013;45(5):501–512.

Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8(E):2-9.

Bertomeu V, Castillo-Castillo. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:2E-9E.

Beunza JJ, Toledo E, Hu FB, Bes-Rastrollo M, Serrano-Martínez M, Sánchez-Villegas A, Martínez JA, Martínez-González MA. Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1484-93.

Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:41-62.

Björkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L, Lissner L, Månsson J, Skoog I, Bengtsson C. Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2739-44.

Bjørnholt JV, Erikssen G, Kjeldsen SE, Bodegård J, Thaulow E, Erikssen J. Fasting blood glucose is independently associated with resting and exercise blood pressures and development of elevated blood pressure. *J Hypertens.* 2003 Jul;21(7):1383-9.

Bjørnland T, Langaas M, Grill V, Mostad IL. Assessing gene-environment interaction effects of FTO, MC4R and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: Results from the HUNT study. *PLoS One.* 2017 Apr 6;12(4):e0175071.

Blancas-Flores G, Almanza-Pérez JC, López-Roa RI, Alarcón-Aguilar FJ, García-Macedo R, Cruz M. Obesity as an inflammatory process. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010 Apr 67:88-97.

- Boef AG, Dekkers OM, le Cessie S. Mendelian randomization studies: a review of the approaches used and the quality of reporting. *Int J Epidemiol*. 2015 Apr;44(2):496-511.
- Bonnet F, Roussel R, Natali A, Cauchi S, Petrie J, Laville M, Yengo L, Froguel P, Lange C, Lantieri O, Marre M, Balkau B, Ferrannini E; DESIR and RISC Study Groups.. Parental history of type 2 diabetes, TCF7L2 variant and lower insulin secretion are associated with incident hypertension. Data from the DESIR and RISC cohorts. *Diabetologia*. 2013 Nov;56(11):2414-23.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195-204.
- Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparsø T, Holmkvist J, Marchand M, Delplanque J, Lobbens S, Rocheleau G, Durand E, De Graeve F, Chèvre JC, Borch-Johnsen K, Hartikainen AL, Ruukonen A, Tichet J, Marre M, Weill J, Heude B, Tauber M, Lemaire K, Schuit F, Elliott P, Jørgensen T, Charpentier G, Hadjadj S, Cauchi S, Vaxillaire M, Sladek R, Visvikis-Siest S, Balkau B, Lévy-Marchal C, Pattou F, Meyre D, Blakemore AI, Jarvelin MR, Walley AJ, Hansen T, Dina C, Pedersen O, Froguel P. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):89-94.
- Bouchard C, Ordovas JM. Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;108:1-15.
- Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod*. 1997;12:1-5.
- Bouchard C. The biological predisposition to obesity: beyond the thrifty genotype scenario. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep;31(9):1337-9.
- Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie ME, Mill J, Pérusse L, Vohl MC. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr*. 2010 Feb;91(2):309-20.
- Bower JK, Appel LJ, Matsushita K, Young JH, Alonso A, Brancati FL, Selvin E. Glycated hemoglobin and risk of hypertension in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1031-7.
- Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998: 31-40.
- Bray GA, Champagne CM. Beyond energy balance: there is more to obesity than kilocalories. *J Am Diet Assoc*. 2005 May;105(5 Suppl 1):S17-23.
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1947-56.
- Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, DeLany JP, Lefevre M, Hwang D, Ryan DH, York DA. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr*. 2002 Sep;132(9):2488-91.

Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine*. 2000 Oct;13(2):167-86.

Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2583-9.

Bray GA. Obesity: the disease. *J Med Chem*. 2006 Jul 13;49(14):4001-7.

Bray GA. Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence, and risks. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;499:14-28.

Brito EC, Lyssenko V, Renström F, Berglund G, Nilsson PM, Groop L, Franks PW. Previously associated type 2 diabetes variants may interact with physical activity to modify the risk of impaired glucose regulation and type 2 diabetes: a study of 16,003 Swedish adults. *Diabetes*. 2009 Jun;58(6):1411-8.

Brook JS, Zhang C, Brook DW, Finch SJ. Voluntary smoking bans at home and in the car and smoking cessation, obesity, and self-control. *Psychol Rep*. 2014 Feb;114(1):20-31.

Brookes E, Shi Y. Diverse epigenetic mechanisms of human disease. *Annu Rev Genet*. 2014;48:237-68.

Bruce CR, Hawley JA. Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Jul;36(7):1196-201.

Brundtland GH. From the World Health Organization. Reducing risks to health, promoting healthy life. *JAMA*. 2002 Oct 23-30;288(16):1974.

Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*. 2008 Nov;9(6):582-93.

Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, May A, Bueno-de-Mesquita HB, Bvan Duijnhoven FJ, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Wareham N, Romieu I, McCormack V, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Amiano P, Barricarte A, Rodríguez L, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Johansson I, Lund E, Hjartåker A, Skeie G, Vergnaud AC, Norat T, Romaguera D, Riboli E. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2918-27.

Bufe B, Breslin PA, Kuhn C, Reed DR, Tharp CD, Slack JP, Kim UK, Drayna D, Meyerhof W. The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol*. 2005 Feb 22;15(4):322-7.

Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr*. 2007 Oct;10(10A):1164-72.

Bulló M, Garcia-Aloy M, Martínez-González MA, Corella D, Fernández-Ballart JD, Fiol M, Gómez-Gracia E, Estruch R, Ortega-Calvo M, Francisco S, Flores-Mateo G, Serra-Majem L, Pintó X, Covas MI, Ros E, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J. Association between a healthy lifestyle and general obesity and abdominal obesity in an elderly population at high cardiovascular risk. *Prev Med.* 2011 Sep;53(3):155-61.

Burniat W, Cole TJ, Lissau I, Poskitt E. Child and adolescent obesity. Causes and consequences. Prevention and management. Cambridge University Press: Cambridge, London; 2002.

Buraczynska M, Zukowski P, Wacinski P, Ksiazek K, Zaluska W. Polymorphism in microRNA-196a2 contributes to the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Complications.* 2014 Sep-Oct;28(5):617-20.

Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(12):e1002822.

Butler T. Dietary management of heart failure: room for improvement? *Br J Nutr.* 2016 Apr 14;115(7):1202-17.

Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med.* 2010 Sep;71(5):1027-36.

Caballero C, Hernández B, Moreno H, Hernández-Girón C, Campero L, Cruz A et al. Obesidad, actividad e inactividad física en adolescentes de Morelos, México: un estudio longitudinal. *Alan* 2007; 57(3):231-237.

Calle EE, Rodríguez C, Walter-Thumbond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625-38.

Cameron AJ, Magliano DJ, Soderberg S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev* 2013;14:86-94.

Cameron AJ, Welborn TA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Owen N, Salmon J, Dalton M, Jolley D, Shaw JE. Overweight and obesity in Australia: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust.* 2003 May 5;178(9):427-32. Erratum in: *Med J Aust.* 2004 Apr 19;180(8):418.

Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, Khaw KT. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res.* 2005 Aug;13(8):1466-75.

Cao Y, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2015 Aug 18;351:h4238.

Cappuccio F. SY 09-1 Lowering salt intake and cardiovascular risk reduction: what is the evidence? *J Hypertens*. 2016 Sep;34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e184.

Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):414-20.

Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, Ferrie JE, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007 Oct;50(4):693-700.

Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008 May;31(5):619-26.

Carbajal A, Cuadrado C, Núñez C, Beltrán B, Toledano G, Moreiras O. Estudio TRANSFAIR. (II) Ingesta de ácidos grasos -cis y trans- con la dieta total en España. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:256-262.

Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, Deeb SS, Barrett PH, Purnell JQ, Brunzell JD. The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high density lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun;86(6):2831-7.

Carskadon MA, Acebo C. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep*. 2002 Sep 15;25(6):606-14.

Carter BD, Freedman ND, Jacobs EJ. Smoking and mortality--beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2170.

Cassady BA, Considine RV, Mattes RD. Beverage consumption, appetite, and energy intake: what did you expect? *Am J Clin Nutr*. 2012 Mar;95(3):587-93.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; European Society of Cardiology (ESC).; European Atherosclerosis Society (EAS).. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011 Jul;217(1):3-46.

Cătoi AF, Pârnu A, Mureșan A, Busetto L. Metabolic Mechanisms in Obesity and Type 2 Diabetes: Insights from Bariatric/Metabolic Surgery. *Obes Facts*. 2015;8(6):350-63.

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; DESIR Study Group. TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3189-92.

Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008 May 22;9:45.

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, Järvelin MR, Froguel P. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med*. 2009;87:537-46.

Cedernaes J, Osler ME, Voisin S, Broman JE, Vogel H, Dickson SL, Zierath JR, Schiöth HB, Benedict C. Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):E1255-61.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Insufficient Sleep Is a Public Health Problem. [en línea]. 2015 [Consultado el 3 de Noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/features/dssleep/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults — United States, 2014. [en línea]. 2016. [Consultado el 3 de Noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506a1.htm>

Chambers JC, Zhang W, Zabaneh D, Sehmi J, Jain P, McCarthy MI, Froguel P, Ruokonen A, Balding D, Jarvelin MR, Scott J, Elliott P, Kooner JS. Common genetic variation near melatonin receptor MTNR1B contributes to raised plasma glucose and increased risk of type 2 diabetes among Indian Asians and European Caucasians. *Diabetes*. 2009 Nov;58(11):2703-8.

Chandola T, Ferrie JE, Perski A, Akbaraly T, Marmot MG. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep*. 2010 Jun;33(6):739-44.

Chandra KS, Bansal M, Nair T, Iyengar SS, Gupta R, Manchanda SC, Mohanan PP, Rao VD, Manjunath CN, Sawhney JP, Sinha N, Pancholia AK, Mishra S, Kasliwal RR, Kumar S, Krishnan U, Kalra S, Misra A, Shrivastava U, Gulati S. Consensus statement on management of dyslipidemia in Indian subjects. *Indian Heart J*. 2014 Dec;66 Suppl 3:S1-51.

Chandrashekar J, Mueller KL, Hoon MA, Adler E, Feng L, Guo W, Zuker CS, Ryba NJ. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell*. 2000 Mar 17;100(6):703-11.

- Chang CT, Chang KH, Cheah WL. Adults' perceptions of being overweight or obese: a focus group study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(2):257-64.
- Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Jan;15(1):253-61.
- Chasman DI, Paré G, Mora S, Hopewell JC, Peloso G, Clarke R, Cupples LA, Hamsten A, Kathiresan S, Mälarstig A, Ordovas JM, Ripatti S, Parker AN, Miletich JP, Ridker PM. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet*. 2009 Nov;5(11):e1000730.
- Chaudhari N, Roper SD. The cell biology of taste. *J Cell Biol*. 2010 Aug 9;190(3):285-96.
- Chen QY, Alarcon S, Tharp A, Ahmed OM, Estrella NL, Greene TA, Rucker J, Breslin PA. Perceptual variation in umami taste and polymorphisms in TAS1R taste receptor genes. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):770S-779S.
- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Feb;16(2):265-74.
- Cheng L, Zhang D, Zhou L, Zhao J, Chen B. Association between SLC30A8 rs13266634 Polymorphism and Type 2 Diabetes Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015 Jul 27;21:2178-89.
- Chennaoui M, Drogou C, Sauvet F, Gomez-Merino D, Scofield DE, Nindl BC. Effect of acute sleep deprivation and recovery on Insulin-like Growth Factor-I responses and inflammatory gene expression in healthy men. *Eur Cytokine Netw*. 2014 Jul-Sep;25(3):52-7.
- Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and hypertension. A review. *Circulation* 1969; 39:403-421.
- Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF, Lee YT. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*. 2010 Feb;33(2):177-84.
- Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):801-9.
- Chiolero A, Wietlisbach V, Ruffieux C, Paccaud F, Cornuz J. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: a population-based survey. *Prev Med*. 2006;42:348-53.
- Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013 May-Jun;48(3):270-7.
- Chiva-Blanch G, Magraner E, Condines X, Valderas-Martínez P, Roth I, Arranz S, Casas R, Navarro M, Hervas A, Sisó A, Martínez-Huélamo M, Vallverdú-Queralt A, Quifer-Rada P,

Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of alcohol and polyphenols from beer on atherosclerotic biomarkers in high cardiovascular risk men: a randomized feeding trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;25(1):36-45.

Choi KM, Lee JS, Park HS, Baik SH, Choi DS, Kim SM. Relationship between sleep duration and the metabolic syndrome: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jul;32(7):1091-7.

Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem*. 1987 Apr;162(1):156-9.

Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959-68.

Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):398-406.

Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):398-406.

Chrysohoou C, Pitsavos C, Metallinos G, Antoniou C, Oikonomou E, Kotroyiannis I, Tsantilas A, Tsitsinakis G, Tousoulis D, Panagiotakos DB, Stefanadis C. Cross-sectional relationship of a Mediterranean type diet to diastolic heart function in chronic heart failure patients. *Heart Vessels*. 2012 Nov;27(6):576-84.

Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, Wells S, Brüning JC, Nolan PM, Ashcroft FM, Cox RD. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*. 2010 Dec;42(12):1086-92.

Cintra R, Moura FA, Carvalho LS, Daher M, Santos SN, Costa AP, Figueiredo VN, Andrade JM, Neves FA, Silva JC, Sposito AC; Brasilia Heart Study Group.. TCF7L2 polymorphism is associated with low nitric oxide release, endothelial dysfunction and enhanced inflammatory response after myocardial infarction. *BBA Clin*. 2016 Apr 2;5:159-65.

Cioffi J. Factors that enable and inhibit transition from a weight management program: a qualitative study. *Health Educ Res*. 2002;(17):19-26.

Clifton PM, Condo D, Keogh JB. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets-a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Mar;24(3):224-35.

Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr.* 1998 Oct;68(4):899-917.

Colares-Bento FC, Souza VC, Toledo JO, Moraes CF, Alho CS, Lima RM, Cordova C, Nobrega OT. Implication of the G145C polymorphism (rs713598) of the TAS2R38 gene on food consumption by Brazilian older women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Mar-Apr;54(2):e13-8.

Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000 May 6;320(7244):1240-3.

Colleoni M, Li S, Gelber RD, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group. Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1108-10.

Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Research.* *Genome Res.* 1998 Dec;8(12):1229-31.

Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science.* 2003;300:286-290.

Collins SE. Associations between socioeconomic factors and alcohol outcomes. *Alcohol Res.* 2016;38(1):83-94.

Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J.* 2007 Dec;28(23):2937-43.

Consenso FESNAD-SEEDO. La dieta en la prevención de la obesidad. *Rev Esp Obes.* 2011 Oct;10(1):15-34.

Coope A, Torsoni AS, Velloso LA. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Metabolic and inflammatory pathways on the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2016 May;174(5):R175-87.

Corbex M, Poirier O, Fumeron F, Betoulle D, Evans A, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Tiret L, Cambien F. Extensive association analysis between the CETP gene and coronary heart disease phenotypes reveals several putative functional polymorphisms and gene-environment interaction. *Genet Epidemiol.* 2000 Jul;19(1):64-80.

Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet* 2005; 366:1121-31.

Cordero A, Fácila L. Situación actual de la dislipemia en España: la visión del cardiólogo. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(A):2-7.

Cordero A, Sirera D, Bertomeu-Martínez V. Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2012;12(C):12-8 - Vol. 12 Núm.Supl.C

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. (b)

Corella D, Arregui M, Coltell O, Portolés O, Guillem-Sáiz P, Carrasco P, Sorlí JV, Ortega-Azorín C, González JI, Ordovas JM. Association of the LCT-13910C>T polymorphism with obesity and its modulation by dairy products in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Aug;19(8):1707-14. (a)

Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Ortega-Azorín C, Fiol M, Espino JD, Díaz-López A, Fitó M, Ros E, Ordovas JM. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Jan 7;15:4. (a)

Corella D, Carrasco P, Amiano P, Arriola L, Chirlaque MD, Huerta JM, Martínez C, Martínez-Cambor P, Molina E, Navarro C, Quirós JR, Rodríguez L, Sánchez MJ, Ortega-Azorín C, Ros E, Sala N, González CA, Moreno C. Common cholesteryl ester transfer protein gene variation related to high-density lipoprotein cholesterol is not associated with decreased coronary heart disease risk after a 10-year follow-up in a Mediterranean cohort: Modulation by alcohol consumption. *Atherosclerosis.* 2010 Aug;211(2):531-8. (b)

Corella D, Carrasco P, Fitó M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Arós F, Lapetra J, Guillén M, Ortega-Azorín C, Warnberg J, Fiol M, Ruiz-Gutierrez V, Serra-Majem L, Martínez JA, Ros E, Estruch R. Gene-environment interactions of CETP gene variation in a high cardiovascular risk Mediterranean population. *J Lipid Res.* 2010 Sep;51(9):2798-807. (a)

Corella D, Carrasco P, Sorli JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Covas MI, Coltell O, Aros F, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care* 2013;36:3803–11.

Corella D, Coltell O, Ordovas JM. Genetics and epigenetics of obesity. *An Real Acad Farm Vol.* 82, Special Issue (2016), pp. 129-136. (b)

Corella D, Ordovas JM. How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: gene-diet interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms. *Bioessays.* 2014 May;36(5):526-37.

Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 December; 2(6): 637–651.

Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Lamuela-Raventos R, Gómez-Gracia E, Fiol M, Pintó X, Ros E, Martí A, Coltell O, Ordovás JM, Estruch R. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One*. 2012;7(12):e52344.

Corella D, Sáiz C, Guillén M, Portolés O, Mulet F, González JI, Ordovás JM. Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population. *Atherosclerosis*. 2000 Oct;152(2):367-76.

Corella D, Sorlí JV, Estruch R, Coltell O, Ortega-Azorín C, Portolés O, Martínez-González MÁ, Bulló M, Fitó M, Arós F, Lapetra J, Asensio EM, Sáez GT, Serra-Majem L, Muñoz-Bravo C, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Vinyoles E, Pintó X, Richardson K, Ros E, Ordovás JM. MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 Aug;100(2):719-31.

Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovás JM. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2001 Apr;73(4):736-45.

Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2006 Mar 8;295(10):1135-41.

Cornelis MC, Hu FB. Gene-environment interactions in the development of type 2 diabetes: recent progress and continuing challenges. *Annu Rev Nutr*. 2012 Aug 21;32:245-59.

Cornelis MC, Kacprowski T, Menni C, Gustafsson S, Pivín E, Adamski J, Artati A, Eap CB, Ehret G, Friedrich N, Ganna A, Guessous I, Homuth G, Lind L, Magnusson PK, Mangino M, Pedersen NL, Pietzner M, Suhre K, Völzke H; Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH) team., Bochud M, Spector TD, Grabe HJ, Ingelsson E. Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *HumMol Genet*. 2016 Oct 3. pii: ddw334. doi: 10.1093/hmg/ddw334.

Corpeleijn E, van der Kallen CJ, Kruijshoop M, Magagnin MG, de Bruin TW, Feskens EJ, Saris WH, Blaak EE. Direct association of a promoter polymorphism in the CD36/FAT fatty acid transporter gene with Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Diabet Med*. 2006 Aug;23(8):907-11.

Corrêa MM, Thumé E, De Oliveira ER, Tomasi E. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jul-Aug;65:174-82.

Cox DN, Perry L, Moore PB, Vallis L, Mela DJ. Sensory and hedonic associations with macronutrient and energy intakes of lean and obese consumers. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Apr;23(4):403-10.

Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos A, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg.* 2003 May-Jun;7(4):547-51.

Cunningham E. What Is the Recommended Metric for Abdominal Obesity Assessment for Adults? *J Acad Nutr Diet.* 2016 Mar;116(3):552.

Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 10;165(1):55-61.

Cyrus C, Vatte C, Al-Nafie A, Chathoth S, Al-Ali R, Al-Shehri A, Akhtar MS, Almansori M, Al-Muhanna F, Keating B, Al-Ali A. The impact of common polymorphisms in CETP and ABCA1 genes with the risk of coronary artery disease in Saudi Arabians. *Hum Genomics.* 2016 Mar 2;10:8.

Czupryniak L, Loba J. Loss of taste-induced hypertension--caveat for taste modulation as a therapeutic option in obesity. *Eat Weight Disord.* 2007 Mar;12(1):e11-3.

da Costa Souza A, Ribeiro S. Sleep deprivation and gene expression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;25:65-90.

Dallongeville J, Marécaux N, Ducimetière P, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, Simon C, Amouyel P. Influence of alcohol consumption and various beverages on waist girth and waist-to-hip ratio in a sample of French men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Dec;22(12):1178-83.

Dankel SN, Fadnes DJ, Stavrum AK, Stansberg C, Holdhus R, Hoang T, Veum VL, Christensen BJ, Våge V, Sagen JV, Steen VM, Mellgren G. Switch from stress response to homeobox transcription factors in adipose tissue after profound fat loss. *PLoS One.* 2010 Jun 9;5(6):e11033.

Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Cade BE, Gottlieb DJ, Hruby A, Jacques PF, Lamon-Fava S, Richardson K, Saxena R, Scheer FA, Kovanen L, Bartz TM, Perälä MM, Jonsson A, Frazier-Wood AC, Kalafati IP, Mikkilä V, Partonen T, Lemaitre RN, Lahti J, Hernandez DG, Toft U, Johnson WC, Kanoni S, Raitakari OT, Perola M, Psaty BM, Ferrucci L, Grarup N, Highland HM, Rallidis L, Kähönen M, Havulinna AS, Siscovick DS, Räikkönen K, Jørgensen T, Rotter JI, Deloukas P, Viikari JS, Mozaffarian D, Linneberg A, Seppälä I, Hansen T, Salomaa V, Gharib SA, Eriksson JG, Bandinelli S, Pedersen O, Rich SS, Dedoussis G, Lehtimäki T, Ordovas JM. Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jan;101(1):135-43.

Dayan N, Weili Y. [The application of genetic risk score in genetic studies of complex human diseases]. *Yi Chuan.* 2015 Dec;37(12):1204-10.

De Castro JM. How can eating behavior be regulated in the complex environments of free-living humans? *Neurosci Biobehav Rev.* 1996;20(1):119-31.

De Castro JM. The control of food intake of free-living humans: putting the pieces back together. *Physiol Behav.* 2010 Jul 14;100(5):446-53.

De Castro-Orós I, Cenarro A, Tejedor MT, Baila-Rueda L, Mateo-Gallego R, Lamiquiz-Moneo I, Pocoví M, Civeira F. Common genetic variants contribute to primary hypertriglyceridemia without differences between familial combined hyperlipidemia and isolated hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014 Dec;7(6):814-21.

De Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A, Chiva-Blanch G, Estruch R, La Vecchia C, Panico S, Pounis G, Sofi F, Stranges S, Trevisan M, Ursini F, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Jun;26(6):443-67.

De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007 Apr;28(7):850-6.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Boucher P, Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 8;158(11):1181-7.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999 Feb 16;99(6):779-85.

de Melo SF, Frigeri HR, dos Santos-Weiss IC, Réa RR, de Souza EM, Alberton D, Gomes de Moraes Rego F, Picheth G. Polymorphisms in FTO and TCF7L2 genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes. *Clin Biochem.* 2015 Nov;48(16-17):1064-7.

de Mello VD, Pulkkinen L, Lalli M, Kolehmainen M, Pihlajamäki J, Uusitupa M. DNA methylation in obesity and type 2 diabetes. *Ann Med.* 2014 May;46(3):103-13.

De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19):2347-52.

De R, Hu T, Moore JH, Gilbert-Diamond D. Characterizing gene-gene interactions in a statistical epistasis network of twelve candidate genes for obesity. *BioData Min.* 2015 Dec 29;8:45.

de Roos NM, Schouten EG, Scheek LM, van Tol A, Katan MB. Replacement of dietary saturated fat with trans fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism.* 2002 Dec;51(12):1534-7.

De Wit LM, van Straten A, van Herten M, Penninx BW, Cuijpers P. Depression and body mass index, a u-shaped association. *BMC Public Health.* 2009 Jan 13;9:14.

Dedoussis GV, Kanoni S, Mariani E, Cattini L, Herbein G, Fulop T, Varin A, Rink L, Jajte J, Monti D, Marcellini F, Malavolta M, Mocchegiani E. Mediterranean diet and plasma concentration of inflammatory markers in old and very old subjects in the ZINCAGE population study. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(7):990-6.

del Pozo S, García-Iglesias V, Cuadrado-Vives C, Ruiz- Moreno E, Valero- Gaspar T, Ávila-Torres JM, Varela-Moreiras G. Valoración Nutricional de la Dieta Española de acuerdo al Panel de Consumo Alimentario. Fundación Española de la Nutrición (FEN), 2012. Disponible en: http://www.mapama.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-y-comercializacion-y-distribucion-alimentaria/Valoracion_Nutricional_2012_tcm7-309599.pdf

DellaPenna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science*. 1999;285:375-9.

Delwiche JF, Buletic Z, Breslin PA. Relationship of papillae number to bitter intensity of quinine and PROP within and between individuals. *Physiol Behav*. 2001 Oct;74(3):329-37.

Demerath EW, Lutsey PL, Monda KL, Linda Kao WH, Bressler J, Pankow JS, North KE, Folsom AR. Interaction of FTO and physical activity level on adiposity in African-American and European-American adults: the ARIC study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Sep;19(9):1866-72.

Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med*. 1993 May 10;153(9):1093-103.

Dentin R, Benhamed F, Pégrier JP, Fougelle F, Viollet B, Vaulont S, Girard J, Postic C. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *J Clin Invest*. 2005 Oct;115(10):2843-54.

Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, La Vecchia C, Capone R, Medina FX, Aranceta-Bartrina J, Belahsen R, Burlingame B, Calabrese G, Corella D, Donini LM, Lairon D, Meybeck A, Pekcan AG, Piscopo S, Yngve A, Trichopoulou A. Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr*. 2016 Dec 22:1-9.

DeSimone JA, Lyall V. Taste receptors in the gastrointestinal tract III. Salty and sour taste: sensing of sodium and protons by the tongue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Dec;291(6):G1005-10.

Devine CM. A life course perspective: understanding food choices in time, social location, and history. *J Nutr Educ Behav*. 2005 May-Jun;37(3):121-8.

Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006 Dec 11-25;166(22):2437-45.

Dias AG, Eny KM, Cockburn M, Chiu W, Nielsen DE, Duizer L, El-Sohemy A. Variation in the TAS1R2 Gene, Sweet Taste Perception and Intake of Sugars. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2015;8(2):81-90.

Dias AG, Rousseau D, Duizer L, Cockburn M, Chiu W, Nielsen D, El-Sohemy A. Genetic variation in putative salt taste receptors and salt taste perception in humans. *Chem Senses*. 2013 Feb;38(2):137-45.

Didenko VV. DNA probes using fluorescence resonance energy transfer (FRET): designs and applications. *Biotechniques*. 2001 Nov;31(5):1106-16, 1118, 1120-1.

Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med*. 2005;33(2):100-5.

Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007 Sep 25;116(13):1488-96.

Dinehart ME, Hayes JE, Bartoshuk LM, Lanier SL, Duffy VB. Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake. *Physiol Behav*. 2006 Feb 28;87(2):304-13.

Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*. 1997 Apr;20(4):267-77.

Dmitrzak-Węglarz M, Pawlak J, Wiłkość M, Miechowicz I, Maciukiewicz M, Ciarkowska W, Zaremba D, Hauser J. Chronotype and sleep quality as a subphenotype in association studies of clock genes in mood disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2016;76(1):32-42.

Dmitrzak-Węglarz MP, Pawlak JM, Maciukiewicz M, Moczko J, Wilkosc M, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, Hauser J. Clock gene variants differentiate mood disorders. *Mol Biol Rep*. 2015 Jan;42(1):277-88.

Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:48-57.

Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Nebot M, Plasencia A. La actividad física de ocio y su asociación con variables sociodemográficas y otros comportamientos relacionados con la salud. *Gac Sanit* 1998; 12: 100-9.

Donaldson LF, Bennett L, Baic S, Melichar JK. Taste and weight: is there a link? *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):800S-803S.

Doo M, Kim Y. Obesity: interactions of genome and nutrients intake. *Prev Nutr Food Sci*. 2015 Mar;20(1):1-7.

Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jan-Feb;25(1):173-83.

- Dorreesteijn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev.* 2012 Jan;13(1):17-26.
- Dotson CD, Colbert CL, Garcea M, Smith JC, Spector AC. The consequences of gustatory deafferentation on body mass and feeding patterns in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Sep 15;303(6):R611-23.
- Dotson CD, Shaw HL, Mitchell BD, Munger SD, Steinle NI. Variation in the gene TAS2R38 is associated with the eating behavior disinhibition in Old Order Amish women. *Appetite.* 2010 Feb;54(1):93-9.
- Dotson CD, Zhang L, Xu H, Shin YK, Vignes S, Ott SH, Elson AE, Choi HJ, Shaw H, Egan JM, Mitchell BD, Li X, Steinle NI, Munger SD. Bitter taste receptors influence glucose homeostasis. *PLoS One.* 2008;3(12):e3974.
- Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8:237Y45.
- Drewnowski A, Henderson SA, Barratt-Fornell A. Genetic taste markers and food preferences. *Drug Metab Dispos.* 2001 Apr;29(4 Pt 2):535-8.
- Drewnowski A, Henderson SA, Cockroft JE. Genetic sensitivity to 6-n-propylthiouracil has no influence on dietary patterns, body mass indexes, or plasma lipid profiles of women. *J Am Diet Assoc.* 2007 Aug;107(8):1340-8.
- Dror DK. Dairy consumption and pre-school, school-age and adolescent obesity in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014 Jun;15(6):516-27.
- Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):557-62.
- Dussaillant C, Echeverría G, Urquiaga I, Velasco N, Rigotti A. [Current evidence on health benefits of the mediterranean diet]. *Rev Med Chil.* 2016 Aug;144(8):990-997.
- Ebenbichler CF, Laimer M, Kaser S, Ritsch A, Sandhofer A, Weiss H, Aigner F, Patsch JR. Relationship between cholesteryl ester transfer protein and atherogenic lipoprotein profile in morbidly obese women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Sep 1;22(9):1465-9.
- Edwards TL, Velez Edwards DR, Villegas R, Cohen SS, Buchowski MS, Fowke JH, Schlundt D, Long J, Cai Q, Zheng W, Shu XO, Hargreaves MK, Smith J, Williams SM, Signorello LB, Blot WJ, Matthews CE. HTR1B, ADIPOR1, PPARGC1A, and CYP19A1 and obesity in a cohort of Caucasians and African Americans: an evaluation of gene-environment interactions and candidate genes. *Am J Epidemiol.* 2012 Jan 1;175(1):11-21.

El-Sohehy A, Stewart L, Khataan N, Fontaine-Bisson B, Kwong P, Ozsungur S, Cornelis MC. Nutrigenomics of taste - impact on food preferences and food production. *Forum Nutr.* 2007;60:176-82.

Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Mar;12(3):204-9.

Elizondo-Armendáriz J.J, Guillén Grima F, Aguinaga Ontoso I. Prevalencia de actividad física y su relación con variables sociodemográficas y estilos de vida en la población de 18 a 65 años de Pamplona. *Rev Esp Salud Publica.* 2005;79:559-567.

Ellsworth DL, Mamula KA, Blackburn HL, McDyer FA, Jellema GL, van Laar R, Costantino NS, Engler RJ, Vernalis MN. Importance of substantial weight loss for altering gene expression during cardiovascular lifestyle modification. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Jun;23(6):1312-9.

Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol.* 1994 Jun 15;139(12):1197-209.

Emond M, Schwartz GJ, Ladenheim EE, Moran TH. Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK. *Am J Physiol.* 1999 May;276(5 Pt 2):R1545-9.

Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):233-7.

Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A, Lönnqvist J, Partonen T. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009 May 26;7:5.

Eny KM, Wolever TM, Corey PN, El-Sohehy A. Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec;92(6):1501-10.

Erazo M. Overview in relation to obesity. *Rev. Med. Clin. Cndes-* 2012;23(2)196-200.

Escribano-García S, Vega-Alonso AT, Lozano-Alonso J, Alamo-Sanz R, Lleras-Muñoz S, Castrodeza-Sanz J, Gil-Costa M; Study of Cardiovascular Risk in Castile and Leon, Spain. Obesity in Castile and Leon, Spain: epidemiology and association with other cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:63-6.

Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Whole-grain consumption and the metabolic syndrome: a favorable association in Tehranian adults. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Mar;59(3):353-62.

Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a

randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 1;151(5):306-14. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20;151(8):591. (a)

Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group.. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2009 Sep;26(9):900-7. (b)

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004 Sep 22;292(12):1440-6.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003 Apr 9;289(14):1799-804.

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 4;145(1):1-11.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators.. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Feb 27;370(9):886.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.

Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2014.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus..Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1999 Jan;23 Suppl 1:S4-19.

Falimir Z, Arregui M, Madueño F, Corella D, Coltell Ó. Automation of Food Questionnaires in Medical Studies: a state-of-the-art review and future prospects. *Comput Biol Med.* 2012 Oct;42(10):964-74.

Fan M, Li W, Wang L, Gu S, Dong S, Chen M, Yin H, Zheng J, Wu X, Jin J, Jiang X, Cai J, Liu P, Zheng C. Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016 Aug;53(2):381-94.

Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):28-35.

Farook VS, Puppala S, Schneider J, Fowler SP, Chittoor G, Dyer TD, Allayee H, Cole SA, Arya R, Black MH, Curran JE, Almasy L, Buchanan TA, Jenkinson CP, Lehman DM, Watanabe RM, Blangero J, Duggirala R. Metabolic syndrome is linked to chromosome 7q21 and associated with genetic variants in CD36 and GNAT3 in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Oct;20(10):2083-92.

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1085-95.

Farooqi IS. EJE Prize 2012: Obesity: from genes to behaviour. *Eur J Endocrinol*. 2014 Nov;171(5):R191-5.

Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006 Dec;27(7):710-18.

Farr OM, Li CS, Mantzoros CS. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism*. 2016 May;65(5):699-713.

Farrell SW, Braun L, Barlow CE, Cheng YJ, Blair SN. The relation of body mass index, cardiorespiratory fitness, and all-cause mortality in women. *Obes Res*. 2002 Jun;10(6):417-23.

Feeney E, O'Brien S, Scannell A, Markey A, Gibney ER. Genetic variation in taste perception: does it have a role in healthy eating? *Proc Nutr Soc*. 2011 Feb;70(1):135-43.

Feeney EL, Hayes JE. Regional differences in suprathreshold intensity for bitter and umami stimuli. *Chemosens Percept*. 2014 Dec;7(3-4):147-157.

Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010 Jun;103(12):1808-16.

Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrilu D, Segura-Fragoso A, Lozano L, Marrugat J. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Mar;65(3):241-8.

- Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Feb;33(2):178-85.
- Fernández-Montero A, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Barrio-Lopez MT, de la Fuente-Arrillaga C, Moreno-Galarraga L, Martínez-González MA. Nut consumption and incidence of metabolic syndrome after 6-year follow-up: the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra, University of Navarra Follow-up) cohort. *Public Health Nutr.* 2013 Nov;16(11):2064-72.
- Ferro-Luzzi A, James WP, Kafatos A. The high-fat Greek diet: a recipe for all? *Eur J Clin Nutr.* 2002 Sep;56(9):796-809.
- Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood).* 2009 Sep-Oct;28(5):w822-31.
- Fiore MC, Fleming MF, Burns ME. Tobacco and alcohol abuse: clinical opportunities for effective intervention. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999 Mar-Apr;111(2):131-40.
- Fischer ME, Cruickshanks KJ, Pankow JS, Pankratz N, Schubert CR, Huang GH, Klein BE, Klein R, Pinto A. The associations between 6-n-propylthiouracil (PROP) intensity and taste intensities differ by TAS2R38 haplotype. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2014;7(3):143-52.
- Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto A, Klein R, Pankratz N, Pankow JS, Huang GH: Factors related to fungiform papillae density: the Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses* 2013; 38: 669–677.
- Fitó M, Konstantinidou V. Nutritional Genomics and the Mediterranean Diet's Effects on Human Cardiovascular Health. *Nutrients.* 2016 Apr 13;8(4):218.
- Fitó M, Melander O, Martínez JA, Toledo E, Carpené C, Corella D. Advances in Integrating Traditional and Omic Biomarkers When Analyzing the Effects of the Mediterranean Diet Intervention in Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 2;17(9).
- Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Oct;60(10):1145-59.
- Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006 Jul 20;355(3):241-50.
- Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007 Jan;153(1):74-81.

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):187-93.

Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders—An Opportunity for Prevention?. *JAMA*. 1989;262(11):1479-1484.

Formiguera X, Cantón A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Dec;18(6):1125-46.

Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015 Mar;35(2):81-97.

Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Aug;16(8):1894-900.

Fox AL. The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1932;18:115–20.

Fox KR, Hillsdon M. Physical activity and obesity. *Obesity Rev*. 2007;(8):115–21.

Franchi M. Food choice: beyond the chemical content. *Int J Food Sci Nutr*. 2012. Mar;63 Suppl 1:17-28.

Franco C, Brandberg J, Lönn L, Andersson B, Bengtsson BA, Johannsson G. Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1466-74.

Franken P, Thomason R, Heller HC, O'Hara BF. A non-circadian role for clock-genes in sleep homeostasis: a strain comparison. *BMC Neurosci*. 2007 Oct 18;8:87.

Franks PW. Gene × environment interactions in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011 Dec;11(6):552-61.

Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, Powers MA. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc*. 2008 Apr;108(4 Suppl 1):S52-8.

Fraser A, Abel R, Lawlor DA, Fraser D, Elhayany A. A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2008 Sep;51(9):1616-22.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett 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, Melzer 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 May 11;316(5826):889-94.

Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1175-82.

Freese R, Vaarala O, Turpeinen AM, Mutanen M. No difference in platelet activation or inflammation markers after diets rich or poor in vegetables, berries and apple in healthy subjects. *Eur J Nutr*. 2004 Jun;43(3):175-82.

Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis ER. Alcohol consumption and the prevalence of the metabolic syndrome in the US: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2954–2959.

Fretts AM, Follis JL, Nettleton JA, Lemaitre RN, Ngwa JS, Wojczynski MK, Kalafati IP, Varga TV, Frazier-Wood AC, Houston DK, Lahti J, Ericson U, van den Hooven EH, Mikkilä V, Kiefe-de Jong JC, Mozaffarian D, Rice K, Renström F, North KE, McKeown NM, Feitosa MF, Kanoni S, Smith CE, Garcia ME, Tiainen AM, Sonestedt E, Manichaikul A, van Rooij FJ, Dimitriou M, Raitakari O, Pankow JS, Djoussé L, Province MA, Hu FB, Lai CQ, Keller MF, Perälä MM, Rotter JI, Hofman A, Graff M, Kähönen M, Mukamal K, Johansson I, Ordovas JM, Liu Y, Männistö S, Uitterlinden AG, Deloukas P, Seppälä I, Psaty BM, Cupples LA, Borecki IB, Franks PW, Arnett DK, Nalls MA, Eriksson JG, Orho-Melander M, Franco OH, Lehtimäki T, Dedoussis GV, Meigs JB, Siscovick DS. Consumption of meat is associated with higher fasting glucose and insulin concentrations regardless of glucose and insulin genetic risk scores: a meta-analysis of 50,345 Caucasians. *Am J Clin Nutr*. 2015 Nov;102(5):1266-78.

Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345: e4759.

Friedrich DC, de Andrade FM, Fiegenbaum M, de Almeida S, Mattevi VS, Callegari-Jacques SM, Hutz MH. The lactase persistence genotype is a protective factor for the metabolic syndrome. *Genet Mol Biol*. 2014 Oct;37(4):611-5.

Friedrich MJ. Researchers explore obesity-cancer link. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2790-1.

Frijters JE, Rasmussen-Conrad EL. Sensory discrimination, intensity perception, and affective judgment of sucrose-sweetness in the overweight. *J Gen Psychol*. 1982 Oct;107(2d Half):233-47.

Fu Y, Tian W, Pratt EB, Dirling LB, Shyng SL, Meshul CK, Cohen DM. Down-regulation of ZnT8 expression in INS-1 rat pancreatic beta cells reduces insulin content and glucose-inducible insulin secretion. *PLoS One*. 2009 May 25;4(5):e5679.

Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP; Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic

control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:175-87.

Fukuwatari T, Shibata K, Iguchi K, Saeki T, Iwata A, Tani K, Sugimoto E, Fushiki T. Role of gustation in the recognition of oleate and triolein in anosmic rats. *Physiol Behav.* 2003 Apr;78(4-5):579-83.

Fumeron F, Lamri A, Abi Khalil C, Jaziri R, Porchay-Baldérelli I, Lantieri O, Vol S, Balkau B, Marre M; Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study Group. Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):813-7.

Fundación Dieta Mediterránea. Decálogo, [en línea]. 2011. [Consultado el 7 de Diciembre 2016]. Disponible en: <http://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/>

Fushan AA, Simons CT, Slack JP, Manichaikul A, Drayna D: Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Curr Biol* 2009; 19: 1288–1293.

Fushan AA, Simons CT, Slack JP, Manichaikul A, Drayna D. Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Curr Biol.* 2009 Aug 11;19(15):1288-93.

Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández-Cruz A, Muñoz J, Reviriego B, Rigo F; ERICE Cooperative Group. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Oct;61(10):1030-40.

Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour. *J Adv Nurs.* 2005;49(6):616-623.

Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia.* 2001 Jan;44(1):3-15.

Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010 Dec;25(6):634-40.

Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr.* 2015 Aug;54(5):679-89.

Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006 May;47(5):833-9.

Gao K, Wang J, Li L, Zhai Y, Ren Y, You H, Wang B, Wu X, Li J, Liu Z, Li X, Huang Y, Luo XP, Hu D, Ohno K, Wang C. Polymorphisms in Four Genes (KCNQ1 rs151290, KLF14 rs972283,

GCKR rs780094 and MTNR1B rs10830963) and Their Correlation with Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese in Henan Province, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Feb 26;13(3).

Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, Ordovas JM. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Mar;34(3):516-23 (b).

Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1466-75.

Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet*. 2010 Mar;18(3):364-9 (a).

Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Dec;34(12):1667-83 (c).

Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res*. 2016 Apr 15;118(8):1273-93.

García SD, Sanz SD, Sanz AD. Diabetes mellitus tipo 2 y obesidad: ¿tratar la obesidad o la diabetes? *Med Clin (Barc)*. 2013 Sep;141 Suppl 2:14-9.

García-Bailo B, Toguri C, Eny KM, El-Sohemy A. Genetic variation in taste and its influence on food selection. *OMICS*. 2009 Feb;13(1):69-80.

García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolic disease: a review. *Nutrients*. 2014 Sep 4;6(9):3474-500.

García-García, Eduardo, De la Llata-Romero, Manuel, Kaufer-Horwitz, Martha, Tusié-Luna, María Teresa, Calzada-León, Raúl, Vázquez-Velázquez, Verónica, Barquera-Cervera, Simón, Caballero-Romo, Alejandro de Jesús, Orozco, Lorena, Velásquez-Fernández, David, Rosas-Peralta, Martín, Barriguete-Meléndez, Armando, Zacarías-Castillo, Rogelio, Sotelo-Morales. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública: una reflexión. *Salud pública Méx*. 2008; 50(6):530-547.

García-Zaldivar JA, Alemán-Soriano JI. Síndrome metabólico: una epidemia en la actualidad. *Rev Med Hondur*, 2014;82:3:121-125.

Gardiner AS, Gutierrez HL, Luo L, Davies S, Savage DD, Bakhireva LN, Perrone-Bizzozero NI. Alcohol Use During Pregnancy is Associated with Specific Alterations in MicroRNA Levels in Maternal Serum. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Apr;40(4):826-37.

Garneu NL, Nuessle TM, Sloan MM, Santorico SA, Coughlin BC, Hayes JE. Crowdsourcing taste research: genetic and phenotypic predictors of bitter taste perception as a model. *Front Integr Neurosci* 2014; 8: 33.

Garrison RJ, Higgins MW, Kannel WB. Obesity and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1996 Aug;7(4):199-202.

Gebel S, Gerstmayer B, Kuhl P, Borlak J, Meurrens K, Müller T. The kinetics of transcriptomic changes induced by cigarette smoke in rat lungs reveals a specific program of defense, inflammation, and circadian clock gene expression. *Toxicol Sci*. 2006 Oct;93(2):422-31.

Gedik H, Erdal ME, Yilmaz SG, Sengul C, Sengul CB, Herken H. Association of microRNA biogenesis pathway gene variants and alcohol dependence risk. *DNA Cell Biol*. 2015 Mar;34(3):220-6.

Gendered Innovations Project. *Nutrigenomics: Analyzing Factors Intersecting with Sex and Gender* [en línea]. Stanford University (EEUU), 2013. [Consultado el 11 de Mayo 2017]. Disponible en: <http://genderedinnovations.stanford.edu/case-studies/nutri.html#tabs-2>

Genick UK, Kutalik Z, Ledda M, Destito MC, Souza MM, Cirillo CA, Godinot N, Martin N, Morya E, Sameshima K, Bergmann S, le Coutre J. Sensitivity of genome-wide-association signals to phenotyping strategy: the PROP-TAS2R38 taste association as a benchmark. *PLoS One*. 2011;6(11):e27745.

Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, Durst R, Kovsan J, Bolotin A, Leitersdorf E, Shpitzen S, Balag S, Shemesh E, Witkow S, Tangi-Rosental O, Chassidim Y, Liberty IF, Sarusi B, Ben-Avraham S, Helander A, Ceglarek U, Stumvoll M, Blüher M, Thiery J, Rudich A, Stampfer MJ, Shai I. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2015 Oct 20;163(8):569-79.

Gerstner JR, Koberstein JN, Watson AJ, Zapero N, Risso D, Speed TP, Frank MG, Peixoto L. Removal of unwanted variation reveals novel patterns of gene expression linked to sleep homeostasis in murine cortex. *BMC Genomics*. 2016 Oct 25;17(Suppl 8):727.

Ghanbari M, Sedaghat S, de Looper HW, Hofman A, Erkeland SJ, Franco OH, Dehghan A. The association of common polymorphisms in miR-196a2 with waist to hip ratio and miR-1908 with serum lipid and glucose. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Feb;23(2):495-503.

Ghasemi A, Aghajani H, Fallah S, Assadi M, Seifi M. C771G (His241Gln) polymorphism of MLXIPL gene, TG levels and coronary artery disease: a case control study. *Anatol J Cardiol*. 2015 Jan;15(1):8-12.

Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, Aranda JF, Ramírez CM, Araldi E, Lin CS, Anderson NN, Wagschal A, de Cabo R, Horton JD, Lasunción MA, Näär AM, Suárez Y, Fernández-Hernando

- C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015 Nov;21(11):1280-9.
- Goedeke L, Vales-Lara FM, Fenstermaker M, Cirera-Salinas D, Chamorro-Jorganes A, Ramírez CM, Mattison JA, de Cabo R, Suárez Y, Fernández-Hernando C. A regulatory role for microRNA 33* in controlling lipid metabolism gene expression. *Mol Cell Biol.* 2013 Jun;33(11):2339-52.
- Goldstein G, Daun H, Tepper B. Influence of PROP taster status and maternal variables on energy intake and body weight of preadolescents. *Physiol. Behav.* 2007;90:809–17.
- Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jan;32(1):121-8.
- Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. *Rev Esp de Obesidad.* 2008 Sep;6;5:264-279.
- Gómez-Cabello A, Pedrero-Chamizo R, Olivares PR, Hernández-Perera R, Rodríguez-Marroyo JA, Mata E, Aznar S, Villa JG, Espino-Torón L, Gusi N, González-Gross M, Casajús JA, Ara I, Vicente-Rodríguez G; EXERNET Study Group. Sitting time increases the overweight and obesity risk independently of walking time in elderly people from Spain. *Maturitas.* 2012 Dec;73(4):337-43.
- González-Gross M, Meléndez A. Sedentarism, active lifestyle and sport: Impact on health and obesity prevention. *Nutr Hosp.* 2013 Sep;28 Suppl 5:89-98.
- González-Jiménez E. Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(9):492-496.
- Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep.* 2014 Jul-Aug;13(4):253-9.
- Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res.* 2012 Aug;21(4):427-33.
- Grandner MA, Kripke DF, Naidoo N, Langer RD. Relationships among dietary nutrients and subjective sleep, objective sleep, and napping in women. *Sleep Med.* 2010 Feb;11(2):180-4.
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):320-3.
- Grinker J. Obesity and sweet taste. *Am J Clin Nutr.* 1978 Jun;31(6):1078-87.

Grittner U, Kuntsche S, Graham K, Bloomfield K. Social inequalities and gender differences in the experience of alcohol-related problems. *Alcohol Alcohol*. 2012 Sep-Oct;47(5):597-605.

Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes--are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Jan 25;382(1):726-39.

Grotenfelt NE, Wasenius NS, Rönö K, Laivuori H, Stach-Lempinen B, Orho-Melander M, Schulz CA, Kautiainen H, Koivusalo SB, Eriksson JG. Interaction between rs10830963 polymorphism in MTNR1B and lifestyle intervention on occurrence of gestational diabetes. *Diabetologia*. 2016 Aug;59(8):1655-8.

Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *Eur J Clin Invest*. 2015 Nov;45(11):1209-17.

Grunnet LG, Nilsson E, Ling C, Hansen T, Pedersen O, Groop L, Vaag A, Poulsen P. Regulation and function of FTO mRNA expression in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Diabetes*. 2009 Oct;58(10):2402-8.

Guardiola M, Echeverria P, González M, Vallvé JC, Puig J, Clotet B, Ribalta J, Negredo E. Polymorphisms in LPL, CETP, and HL protect HIV-infected patients from atherogenic dyslipidemia in an allele-dose-dependent manner. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 Sep;31(9):882-8.

Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Bulló M, Toledo E, Barragán R, Fitó M, Gea A, Salas-Salvadó J; PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1563-73.

Guessous I, Eap CB, Bochud M. Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Sep;16(9):468.

Gugatschka M, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, Pietschmann P, Kudlacek S, Strele A, Obermayer-Pietsch B. Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males. *QJM*. 2005 Dec;98(12):857-63.

Guo SW, Reed DR. The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Ann Hum Biol*. 2001 Mar-Apr;28(2):111-42.

Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol*. 2015 Feb;31(2):195-202.

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 Aug;16(8):948-51.

Gupta V., Vinay D.G., Sovio U., Rafiq S., Kranthi Kumar M.V., Janipalli C.S., Evans D., Mani K.R., Sandeep M.N., Taylor A., et al. Association study of 25 type 2 diabetes related Loci with measures of obesity in Indian sib pairs. *PLoS ONE*. 2013;8:e53944.

Ha SK. Dietary salt intake and hypertension. *Electrolyte Blood Press*. 2014 Jun;12(1):7-18.

Hainerová IA, Zamrazilová H, Sedláčková D, Hainer V. Hypogonadotropic hypogonadism in a homozygous MC4R mutation carrier and the effect of sibutramine treatment on body weight and obesity-related health risks. *Obes Facts*. 2011;4(4):324-8.

Hairston KG, Bryer-Ash M, Norris JM, Haffner S, Bowden DW, Wagenknecht LE. Sleep duration and five-year abdominal fat accumulation in a minority cohort: the IRAS family study. *Sleep*. 2010 Mar;33(3):289-95.

Halkjær J, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Boeing H, Buijsse B, Palli D, Tognon G, Du H, van der A DL, Forouhi NG, Wareham NJ, Feskens EJ, Sørensen TI, Tjønneland A. Intake of total, animal and plant protein and subsequent changes in weight or waist circumference in European men and women: the Diogenes project. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Aug;35(8):1104-13.

Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95:989-94.

Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):722-8.

Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2002 Mar;43(3):445-52.

Hankey C, Leslie W. Obesity: is weight gain after smoking cessation an important concern? *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Nov;8(11):630-2.

Hara C, Lopes Rocha F, Lima-Costa MF. Prevalence of excessive daytime sleepiness and associated factors in a Brazilian community: the Bambuí study. *Sleep Med*. 2004 Jan;5(1):31-6.

Hara K, Kadowaki T, Odawara M. Genes associated with diabetes: potential for novel therapeutic targets? *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(3):255-67.

Hardy SL, Brennand CP, Wyse BW. Taste thresholds of individuals with diabetes mellitus and of control subjects. *J Am Diet Assoc*. 1981 Sep;79(3):286-9.

Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol*. 2001 Apr;54(4):399-406.

Harland JI, Garton LE. Whole-grain intake as a marker of healthy body weight and adiposity. *Public Health Nutr*. 2008 Jun;11(6):554-63.

Harris H, Kalmus H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea. *Ann Eugen.* 1949 Oct;15(1):24-31.

Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Nov;12(11):684.

Hartwig FP, Horta BL, Smith GD, de Mola CL, Victora CG. Association of lactase persistence genotype with milk consumption, obesity and blood pressure: a Mendelian randomization study in the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort, with a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2016 Oct;45(5):1573-1587.

Harvard University. El Plato para comer saludable [en línea]. 2016. [Consultado el 3 de Enero 2017]. Disponible en: https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/spanish_spain/

Haspel JA, Colon-Castellano J, Zhang Y, Haley JK. Maternal Smoking Causes Abnormalities In Clock Genes. *Am J Respir Crit Care Medi* 189;2010:A4101.

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;17:1942-5.

Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med.* 2004 Jun 15;140(12):992-1000.

Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, Okamura T, Tanaka T, Ueshima H; HIPOP-OHP Research group.. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health.* 2007 Jun 28;7:129.

He J, Klag MJ, Whelton PK, Chen JY, Qian MC, He GQ. Body mass and blood pressure in a lean population in southwestern China. *Am J Epidemiol* 1994; 139:380–389.

Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, Adeyemo A, Chen Y, Chen G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Hinney A, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Schäfer H, Faruque M, Doumatey A, Zhou J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Sigurdsson G, Hebebrand J, Pedersen O, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Rotimi C, Stefánsson K. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet.* 2007 Feb;39(2):218-25.

- Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011;69:41-9.
- Herrera MF, Lozano-Salazar RR, González-Barranco J, Rull JA. Diseases and problems secondary to massive obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Feb;11(2):63-7.
- Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc*. 1996 Mar;96(3):243-6.
- Herva A, Laitinen J, Miettunen J, Veijola J, Karvonen JT, Läksy K, Joukamaa M. Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Mar;30(3):520-7.
- Hilton C, Neville MJ, Karpe F. MicroRNAs in adipose tissue: their role in adipogenesis and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Mar;37(3):325-32.
- Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev*. 2004;10:75-90.
- Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*. 2002 Nov 15;277(46):44244-51.
- Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, Enya M, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Kasuga M. Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3136-41.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
- Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Dec;32(4):855-67.
- Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Dec;32(4):855-67.
- Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J, Qin W, Hou X, Wang C, Bao Y, Xiang K, Jia W. PPAR γ , KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009 Oct 28;4(10):e7643.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*. 2002 Apr 10;287(14):1815-21.
- Hu FB. Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes. *Lipids*. 2003 Feb;38(2):103-8.

Hu YH, Liu JM, Zhang M, He J, Yan YZ, Ma JL, Ma RL, Guo H, Rui DS, Sun F, Mu LL, Niu Q, Ding YS, Zhang JY, Li SG, Guo SX. [Association between CETP polymorphisms and haplotypes with dyslipidemia in Xinjiang Uygur and Kazak residents]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016 Aug 24;44(8):671-7.

Hu, F.B. *Obesity Epidemiology*. Oxford University Press, New York, 2008

Huan T, Rong J, Liu C, Zhang X, Tanriverdi K, Joehanes R, Chen BH, Murabito JM, Yao C, Courchesne P, Munson PJ, O'Donnell CJ, Cox N, Johnson AD, Larson MG, Levy D, Freedman JE. Genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci. *Nat Commun*. 2015 Mar 20;6:6601.

Huang Y, Wang H, Li Y, Tao X, Sun J. Poor Sleep Quality Is Associated with Dawn Phenomenon and Impaired Circadian Clock Gene Expression in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4578973.

Huang ZY, Guo HW, Xu ZH, Xue K. [Association of gene polymorphism at cholesterol ester transfer protein locus with obesity and response to dietary intervention in obesity]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006 Jul;35(4):447-9.

Huang, A.L., Chen, X., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Guo, W., Trankner, D., et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature* 2006;442:934–938.

Hubacek JA, Pitha J, Adamkova V, Lanska V, Poledne R. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index in males and postmenopausal females but not in premenopausal females. *Czech post-MONICA and 3PMFs studies*. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):387-90.

Huber J, Kiefer FW, Zeyda M, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3215.

Huber M, Treszl A, Reibis R, Teichmann C, Zergibel I, Bolbrinker J, Scholze J, Wegscheider K, Völler H, Kreutz R. Genetics of melatonin receptor type 2 is associated with left ventricular function in hypertensive patients treated according to guidelines. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):650-5.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77.

Huertas-Vazquez A, Plaisier C, Weissglas-Volkov D, Sinsheimer J, Canizales-Quinteros S, Cruz-Bautista I, Nikkola E, Herrera-Hernandez 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.

Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J, Hakkarainen H, Pääkkönen M, Kuulasmaa T, Heinonen S, Laakso M. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jul 29;169(3):291-7.

Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997 Jan 10;88(1):131-41.

Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jan;64(1):16-22.

Hwang JW, Sundar IK, Yao H, Sellix MT, Rahman I. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. *The FASEB Journal.* 2014;28(1):176-194.

Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet.* 2012;380:611-9.

Ibrahimi A, Sfeir Z, Magharaie H, Amri EZ, Grimaldi P, Abumrad NA. Expression of the CD36 homolog (FAT) in fibroblast cells: effects on fatty acid transport. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 2;93(7):2646-51.

Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2008 Apr;65(7-8):1086-98.

Ignacio C, Hicks SD, Burke P, Lewis L, Szombathyne-Meszaros Z, Middleton FA. Alterations in serum microRNA in humans with alcohol use disorders impact cell proliferation and cell death pathways and predict structural and functional changes in brain. *BMC Neurosci.* 2015 Sep 5;16:55.

Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ.* 2015 Jul 21;351:h3576.

Ingelmo Setién A. y Escalante CF. La obesidad y sus complicaciones: tratamiento médico y quirúrgico. Santander: Universidad de Cantabria, Servicio de Publicaciones, 1996: 9-33.

Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit* 2005;19:333-41.

Inoue K, Takeshima F, Kadota K, Yoda A, Tatsuta Y, Nagaura Y, Yoshioka S, Nakamichi S, Nakao K, Ozono Y. Early effects of smoking cessation and weight gain on plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Intern Med.* 2011;50(7):707-12.

Inoue-Choi M, Liao LM, Reyes-Guzman C, Hartge P, Caporaso N, Freedman ND. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med.* 2017 Jan 1;177(1):87-95.

Instituto Nacional de Estadística (INE). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Europea de Salud en España (EESE) [en línea]. 2014. [Consultado el 3 de Septiembre 2016]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Tend_salud_30_indic.pdf

Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Encuesta Nacional de Salud 2000. La salud de los adultos. [en línea]. 2000. [Consultado el 29 de Julio 2016]. Disponible en: http://www.insp.mx/ensa/ensa_tomo2.pdf.

Instituto Nacional de salud. Encuesta Europea de Salud en España Año 2014. [en línea]. 2014. [Consultado el 3 de Septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf>

InterAct Consortium., Bendinelli B, Palli D, Masala G, Sharp SJ, Schulze MB, Guevara M, van der AD, Sera F, Amiano P, Balkau B, Barricarte A, Boeing H, Crowe FL, Dahm CC, Dalmeijer G, de Lauzon-Guillain B, Egeberg R, Fagherazzi G, Franks PW, Krogh V, Huerta JM, Jakszyn P, Khaw KT, Li K, Mattiello A, Nilsson PM, Overvad K, Ricceri F, Rolandsson O, Sánchez MJ, Slimani N, Sluijs I, Spijkerman AM, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, van den Berg SW, Forouhi NG, Langeberg C, Feskens EJ, Riboli E, Wareham NJ. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):47-59.

Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988 Jul 30;297(6644):319-28.

Ishimaru, Y., Inada, H., Kubota, M., Zhuang, H., Tominaga, M., and Matsunami, H. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:12569–12574.

Isensee J, Ruiz Noppinger P. Sexually dimorphic gene expression in mammalian somatic tissue. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S75-95

Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O'Dea K, Rowley K. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Sep;21(9):740-7.

Izem L, Morton RE. Possible role for intracellular cholesteryl ester transfer protein in adipocyte lipid metabolism and storage. *J Biol Chem*. 2007 Jul 27;282(30):21856-65.

Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12(3):175-181.

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 9;10:131.

Jakicic JM, King WC, Marcus MD, Davis KK, Helsel D, Rickman AD, Gibbs BB, Rogers RJ, Wahed A, Belle SH. Short-term weight loss with diet and physical activity in young adults: The IDEA study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Dec;23(12):2385-97.

Jakicic JM, Otto AD. Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1 Suppl):226S-229S.

Jakicic JM. The effect of physical activity on body weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Dec;17 Suppl 3:S34-8.

Jang Y, Koh SJ, Kim OY, Kim BK, Choi D, Hyun YJ, Kim HJ, Chae JS, Lee JH. Effect of the 252A>G polymorphism of the lymphotoxin-alpha gene on inflammatory markers of response to cigarette smoking in Korean healthy men. *Clin Chim Acta*. 2007 Feb;377(1-2):221-7.

Janssen S, Laermans J, Verhulst PJ, Thijs T, Tack J, Depoortere I. Bitter taste receptors and α -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 1;108(5):2094-9.

Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, Lynch DA, Bowler RP, Lutz S, Bon JM, Arnold B, McDonald ML, Washko GR, Wan ES, DeMeo DL, Foreman MG, Soler X, Lindsay SE, Lane NE, Genant HK, Silverman EK, Hokanson JE, Make BJ, Crapo JD, Regan EA; COPD Gene Investigators. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jul;12(7):1112.

Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and total mortality: a meta-analysis of twenty prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2014 Apr 14;111(7):1162-73.

Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep*. 2007 Feb;30(2):219-23.

Jeon TI, Zhu B, Larson JL, Osborne TF. SREBP-2 regulates gut peptide secretion through intestinal bitter taste receptor signaling in mice. *J Clin Invest*. 2008 Nov;118(11):3693-700. signaling in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 118(11), 3693–3700.

Jiang XC, Agellon LB, Walsh A, Breslow JL, Tall A. Dietary cholesterol increases transcription of the human cholesteryl ester transfer protein gene in transgenic mice. Dependence on natural flanking sequences. *J Clin Invest*. 1992 Oct;90(4):1290-5.

Jiang Y, Wu SH, Shu XO, Xiang YB, Ji BT, Milne GL, Cai Q, Zhang X, Gao YT, Zheng W, Yang G. Cruciferous vegetable intake is inversely correlated with circulating levels of proinflammatory markers in women. *J Acad Nutr Diet*. 2014 May;114(5):700-8.e2.

Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, Beaumont RN, Ruth KS, Tuke MA, Yaghootkar H, Hu Y, Teder-Laving M, Hayward C, Roenneberg T, Wilson JF, Del Greco F, Hicks AA, Shin C, Yun CH, Lee SK, Metspalu A, Byrne EM, Gehrman PR, Tiemeier H, Allebrandt KV, Freathy RM, Murray A, Hinds DA, Frayling TM, Weedon MN. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet*. 2016 Aug 5;12(8):e1006125.

Josse AR, Da Costa LA, Campos H, El-Sohemy A. Associations between polymorphisms in the AHR and CYP1A1-CYP1A2 gene regions and habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr.* 2012 Sep;96(3):665-71.

Kamphuis MM, Westerterp-Plantenga MS. PROP sensitivity affects macronutrient selection. *Physiol Behav.* 2003 Jul;79(2):167-72.

Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press.* 2013 Dec;11(2):46-52.

Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med.* 2002 Mar-Apr;5(2):27-37.

Kantor ED, Lampe JW, Kratz M, White E. Lifestyle factors and inflammation: associations by body mass index. *PLoS One.* 2013 Jul 2;8(7)

Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. *J Clin Epidemiol.* 2002 Jul;55(7):654-64.

Kaprio J. Science, medicine, and the future. Genetic epidemiology. *BMJ.* 2000 May 6;320(7244):1257-9.

Karl JP, Saltzman E. The role of whole grains in body weight regulation. *Adv Nutr.* 2012 Sep 1;3(5):697-707.

Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, Revkin JH, Grobbee DE, Riley WA, Shear CL, Duggan WT, Bots ML; RADIANCE 1 Investigators.. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007 Apr 19;356(16):1620-30.

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):1299-313.

Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, Cooper GM, Roos C, Voight BF, Havulinna AS, Wahlstrand B, Hedner T, Corella D, Tai ES, Ordovas JM, Berglund G, Vartiainen E, Jousilahti P, Hedblad B, Taskinen MR, Newton-Cheh C, Salomaa V, Peltonen L, Groop L, Altshuler DM, Orho-Melander M. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):189-97.

Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, Kaplan L, Bennett D, Li Y, Tanaka T, Voight BF, Bonnycastle LL, Jackson AU, Crawford G, Surti A, Guiducci C, Burt NP, Parish S, Clarke R, Zelenika D, Kubalanza KA, Morken MA, Scott LJ, Stringham HM, Galan P,

- Swift AJ, Kuusisto J, Bergman RN, Sundvall J, Laakso M, Ferrucci L, Scheet P, Sanna S, Uda M, Yang Q, Lunetta KL, Dupuis J, de Bakker PI, O'Donnell CJ, Chambers JC, Kooner JS, Hercberg S, Meneton P, Lakatta EG, Scuteri A, Schlessinger D, Tuomilehto J, Collins FS, Groop L, Altshuler D, Collins R, Lathrop GM, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Orho-Melander M, Ordovas JM, Boehnke M, Abecasis GR, Mohlke KL, Cupples LA. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):56-65.
- Kauma H, Savolainen MJ, Heikkilä R, Rantala AO, Lilja M, Reunanen A, Kesäniemi YA. Sex difference in the regulation of plasma high density lipoprotein cholesterol by genetic and environmental factors. *Hum Genet.* 1996 Feb;97(2):156-62.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension. *Lancet.* 2005;365(9455):217-223.
- Keast RS, Azzopardi KM, Newman LP, Haryono RY. Impaired oral fatty acid chemoreception is associated with acute excess energy consumption. *Appetite.* 2014 Sep;80:1-6.
- Keller KL, Liang LC, Sakimura J, May D, van Belle C, Breen C, Driggin E, Tepper BJ, Lanzano PC, Deng L, Chung WK. Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans. *Obesity (Silver Spring).* 2012 May;20(5):1066-73.
- Keller KL, Steinmann L, Nurse RJ, Tepper BJ. Genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil influences food preference and reported intake in preschool children. *Appetite* 2002;38:3-12.
- Keller M, Liu X, Wohland T, Rohde K, Gast MT, Stumvoll M, Kovacs P, Tönjes A, Böttcher Y. TAS2R38 and its influence on smoking behavior and glucose homeostasis in the German Sorbs. *PLoS One.* 2013 Dec 2;8(12):e80512.
- Kelly MA, Rees SD, Hydrie MZ, Shera AS, Bellary S, O'Hare JP, Kumar S, Taheri S, Basit A, Barnett AH; DIAGRAM Consortium.; SAT2D Consortium. Circadian gene variants and susceptibility to type 2 diabetes: a pilot study. *PLoS One.* 2012;7(4):e32670.
- Keskitalo K, Knaapila A, Kallela M, Palotie A, Wessman M, Sammalisto S, Peltonen L, Tuorila H, Perola M. Sweet taste preferences are partly genetically determined: identification of a trait locus on chromosome 16. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jul;86(1):55-63.
- Kesse E, Clavel-Chapelon F, Slimani N, van Liere M; E3N Group. Do eating habits differ according to alcohol consumption? Results of a study of the French cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (E3N-EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2001 Sep;74(3):322-7.
- Kettunen J, Silander K, Saarela O, Amin N, Müller M, Timpson N, Surakka I, Ripatti S, Laitinen J, Hartikainen AL, Pouta A, Lahermo P, Anttila V, Männistö S, Jula A, Virtamo J, Salomaa V, Lehtimäki T, Raitakari O, Gieger C, Wichmann EH, Van Duijn CM, Smith GD, McCarthy MI, Jarvelin MR, Perola M, Peltonen L. European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. *Hum Mol Genet.* 2010 Mar 15;19(6):1129-36.

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986 Dec;124(6):903-15.

Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun;61(6 Suppl):1321S-1323S.

Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.

Khan IA, Poornima S, Jahan P, Rao P, Hasan Q. Type 2 Diabetes Mellitus and the Association of Candidate Genes in Asian Indian Population from Hyderabad, India. *J Clin Diagn Res.* 2015 Nov;9(11):GC01-5.

Khataan NH, Stewart L, Brenner DM, Cornelis MC, El-Sohemy A. TAS2R38 genotypes and phenylthiocarbamide bitter taste perception in a population of young adults. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009;2(4-5):251-6.

Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. Scope and strategies of genetic epidemiology: analysis of articles published in *Genetic Epidemiology*, 1984-1991. *Genet Epidemiol.* 1993;10(5):321-9.

Khukhunaishvili R, Tskvitinidze S, Koridze M, Nagervadze M, Chelidze N. Smoking inclined groups according to the phenotype of the ptc gene. *Georgian Med News.* 2016 Sep;(258):59-63.

Kidambi S, Kotchen JM, Krishnaswami S, Grim CE, Kotchen TA. Hypertension, insulin resistance, and aldosterone: sex-specific relationships. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11:130–137.

Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, Ahmad T, Mora S, Kaakinen M, Sandholt CH, Holzapfel C, Autenrieth CS, Hyppönen E, Cauchi S, He M, Kutalik Z, Kumari M, Stančáková A, Meidtner K, Balkau B, Tan JT, Mangino M, Timpson NJ, Song Y, Zillikens MC, Jablonski KA, Garcia ME, Johansson S, Bragg-Gresham JL, Wu Y, van Vliet-Ostapchouk JV, Onland-Moret NC, Zimmermann E, Rivera NV, Tanaka T, Stringham HM, Silbernagel G, Kanoni S, Feitosa MF, Snitker S, Ruiz JR, Metter J, Larrad MT, Atalay M, Hakanen M, Amin N, Cavalcanti-Proença C, Grøntved A, Hallmans G, Jansson JO, Kuusisto J, Kähönen M, Lutsey PL, Nolan JJ, Palla L, Pedersen O, Pérusse L, Renström F, Scott RA, Shungin D, Sovio U, Tammelin TH, Rönnemaa T, Lakka TA, Uusitupa M, Rios MS, Ferrucci L, Bouchard C, Meirhaeghe A, Fu M, Walker M, Borecki IB, Dedoussis GV, Fritsche A, Ohlsson C, Boehnke M, Bandinelli S, van Duijn CM, Ebrahim S, Lawlor DA, Gudnason V, Harris TB, Sørensen TI, Mohlke KL, Hofman A, Uitterlinden AG, Tuomilehto J, Lehtimäki T, Raitakari O, Isomaa B, Njølstad PR, Florez JC, Liu S, Ness A, Spector TD, Tai ES, Froguel P, Boeing H, Laakso M, Marmot M, Bergmann S, Power C, Khaw KT, Chasman D, Ridker P, Hansen T, Monda KL, Illig T, Jarvelin MR, Wareham NJ, Hu FB, Groop LC, Orho-Melander M, Ekelund U, Franks PW, Loos RJ. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med.* 2011 Nov;8(11):e1001116.

- Kim UK, Breslin PA, Reed D, Drayna D. Genetics of human taste perception. *J Dent Res*. 2004 Jun;83(6):448-53.
- Kim UK, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science*. 2003 Feb 21;299(5610):1221-5.
- Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, Schäfer SA, Tschritter O, Staiger H, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia*. 2008 Apr;51(4):597-601.
- Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin N America* 1989;73: 111-138.
- Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013 Apr 12;5(4):1218-40.
- Klop B.; Castro Cabezas, M. Chylomicrons: A key biomarker and risk factor for cardiovascular disease and for the understanding of obesity. *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.* 2012, 6, 27–34.
- Klötting N, Schleinitz D, Ruschke K, Berndt J, Fasshauer M, Tönjes A, Schön MR, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*. 2008 Apr;51(4):641-7.
- Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. *The BMJ*. 2015;350:h384.
- Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, DeLeire T, Lauderdale DS. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep*. 2010 Jan;33(1):37-45.
- Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1171-6.
- Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:287-304.
- Knutson KL. Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? *Am J Hum Biol*. 2012 May-Jun;24(3):361-71.
- Kola B, Farkas I, Christ-Crain M, Wittmann G, Lolli F, Amin F, Harvey-White J, Liposits Z, Kunos G, Grossman AB, Fekete C, Korbonits M. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. *PLoS One*. 2008 Mar 12;3(3):e1797.

Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets OV, Antoch MP. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 2006 Jul 15;20(14):1868-73.

Kong X, Xing X, Hong J, Zhang X, Yang W. Genetic variants associated with lean and obese type 2 diabetes in a Han Chinese population: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(23):e3841.

Kooner JS, Chambers JC, Aguilar-Salinas CA, Hinds DA, Hyde CL, Warnes GR, Gómez Pérez FJ, Frazer KA, Elliott P, Scott J, Milos PM, Cox DR, Thompson JF. Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides. *Nat Genet.* 2008 Feb;40(2):149-51.

Kopecky J, Rossmeisl M, Flachs P, Kuda O, Brauner P, Jilkova Z, Stankova B, Tvrzicka E, Bryhn M. n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proc Nutr Soc.* 2009 Nov;68(4):361-9.

Koren D, Dumin M, Gozal D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016 Aug 25;9:281-310.

Koster A, Penninx B, Newman A, Visser M, van Gool C, Harris T, van Eijk J, Kempen G, Brach JS, Simonsick E, Houston D, Tylavsky F, Rubin S, Kritchevsky S. Lifestyle factors and incident mobility limitation in obese and non-obese older adults. *Obesity.* 2007;15:3122-32.

Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010 Nov;23(11):1170-8.

Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010 May;33(5):386-93.

Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Peters A, Meisinger C. Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes mellitus in the elderly population: the KORA S4/F4 cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2010 Jun;25(6):393-402.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke.* 2000 Nov;31(11):2751-66.

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. *nt J Obes (Lond).* 2010;34:182-9.

Kronholm E, Härmä M, Hublin C, Aro AR, Partonen T. Self-reported sleep duration in Finnish general population. *J Sleep Res.* 2006 Sep;15(3):276-90.

- Kulkarni H, Mamtani M, Peralta JM, Diego V, Dyer TD, Goring H, Almasy L, Mahaney MC, Williams-Blangero S, Duggirala R, Curran JE, Blangero J. Lack of Association between SLC30A8 Variants and Type 2 Diabetes in Mexican American Families. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6463214.
- Kurihara K. Umami the Fifth Basic Taste: History of Studies on Receptor Mechanisms and Role as a Food Flavor. *Biomed Res Int.* 2015;2015:189402.
- Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2557-62.
- Kurylowicz A, Jonas M, Lisik W, Jonas M, Wicik ZA, Wierzbicki Z, Chmura A, Puzianowska-Kuznicka M. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. *J Transl Med.* 2015 Jan 27;13:31.
- Kwok MK, Leung GM, Schooling CM. Habitual coffee consumption and risk of type 2 diabetes, ischemic heart disease, depression and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2016 Nov 15;6:36500.
- Kyrou I, Randeva HS, Weickert MO. Clinical Problems Caused by Obesity. 2014 Apr 24. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>
- Laaksonen O, Ahola J, Sandell M. Explaining and predicting individually experienced liking of berry fractions by the hTAS2R38 taste receptor genotype. *Appetite.* 2013 Feb;61(1):85-96.
- Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):331-45.
- Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Lagiou A, Mucci L, Wolk A, Weiderpass E, Adami HO. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr.* 2006 Aug;96(2):384-92.
- Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:184-95.
- Lahoz C, Peña R, Mostaza Jm. Lípidos, Dieta Mediterránea Y Enfermedad Coronaria. *Cardiovasc Risk Factors* 2000; 9:303-309.
- Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, de Lauzon-Guillain B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Processed and unprocessed red meat consumption and incident type 2 diabetes among French women. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35(1):128-30.
- Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J.* 2002 May;23(9):706-13.

Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32:76Y88.

Lamri A, Poli A, Emery N, Bellili N, Velho G, Lantieri O, Balkau B, Marre M, Fumeron F. The lactase persistence genotype is associated with body mass index and dairy consumption in the D.E.S.I.R. study. *Metabolism.* 2013 Sep;62(9):1323-9.

Lancha A, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Peripheral signalling involved in energy homeostasis control. *Nutr Res Rev.* 2012 Dec;25(2):223-48.

Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 Jan;15(1):14-33.

Lane JM, Chang AM, Bjornnes AC, Aeschbach D, Anderson C, Cade BE, Cain SW, Czeisler CA, Gharib SA, Gooley JJ, Gottlieb DJ, Grant SF, Klerman EB, Lauderdale DS, Lockley SW, Munch M, Patel S, Punjabi NM, Rajaratnam SM, Rueger M, St Hilaire MA, Santhi N, Scheuermaier K, Van Reen E, Zee PC, Shea SA, Duffy JF, Buxton OM, Redline S, Scheer FA, Saxena R. Impact of Common Diabetes Risk Variant in MTNR1B on Sleep, Circadian, and Melatonin Physiology. *Diabetes.* 2016 Jun;65(6):1741-51.

Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, Froguel P, Groop LC, Hansen T, Palla L, Pedersen O, Schulze MB, Tormo MJ, Wheeler E, Agnoli C, Arriola L, Barricarte A, Boeing H, Clarke GM, Clavel-Chapelon F, Duell EJ, Fagherazzi G, Kaaks R, Kerrison ND, Key TJ, Khaw KT, Kröger J, Lajous M, Morris AP, Navarro C, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Spijkerman AM, Tumino R, van der A DL, van der Schouw YT, Barroso I, McCarthy MI, Riboli E, Wareham NJ. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. *PLoS Med.* 2014 May 20;11(5):e1001647.

Larsson UE, Mattsson E. Perceived disability and observed functional limitations in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Nov;25(11):1705-12.

Lauderdale DS, Knutson KL, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index: the CARDIA Sleep Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Oct;170(7):805-13.

Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Rathouz PJ, Hulley SB, Sidney S, Liu K. Objectively measured sleep characteristics among early-middle-aged adults: the CARDIA study. *Am J Epidemiol.* 2006 Jul 1;164(1):5-16.

Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med.* 2009 Dec;122(12):1106-14. (a)

Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 26;53(21):1925-32. (b)

Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and the "obesity paradox" in cardiovascular diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jul;90(1):23-5.

Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2003 Apr 1;91(7):891-4.

Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, Ventura HO. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Jan-Feb;58(4):393-400.

Le Floch JP, Le Lievre G, Sadoun J, Perlemuter L, Peynegre R, Hazard J. Taste impairment and related factors in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1989 Mar;12(3):173-8.

Lech K, Ackermann K, Revell VL, Lao O, Skene DJ, Kayser M. Dissecting Daily and Circadian Expression Rhythms of Clock-Controlled Genes in Human Blood. *J Biol Rhythms*. 2016 Feb;31(1):68-81.

Lecompte S, Szabo de Edelenyi F, Goumidi L, Maiani G, Moschonis G, Widhalm K, Molnár D, Kafatos A, Spinneker A, Breidenassel C, Dallongeville J, Meirhaeghe A, Borel P. Polymorphisms in the CD36/FAT gene are associated with plasma vitamin E concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011 Mar;93(3):644-51.

Leder L, Kolehmainen M, Narverud I, Dahlman I, Myhrstad MC, de Mello VD, Paananen J, Carlberg C, Schwab U, Herzig KH, Cloetens L, Storm MU, Hukkanen J, Savolainen MJ, Rosqvist F, Hermansen K, Dragsted LO, Gunnarsdottir I, Thorsdottir I, Risérus U, Åkesson B, Thoresen M, Arner P, Poutanen KS, Uusitupa M, Holven KB, Ulven SM. Effects of a healthy Nordic diet on gene expression changes in peripheral blood mononuclear cells in response to an oral glucose tolerance test in subjects with metabolic syndrome: a SYSDIET sub-study. *Genes Nutr*. 2016 Mar 17;11:3.

Lee CG, Boyko EJ, Nielson CM, Stefanick ML, Bauer DC, Hoffman AR, Dam TL, Lapidus JA, MannenCawthon P, Ensrud KE, and Orwoll ES, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS). Study Group. Mortality risk in older men associated with changes in weight, lean mass and fat mass. *Am Geriatr Soc*. 2011 February; 59(2): 233–240.

Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008 Jul;61(7):646-53.

Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013 Sep;16(3):143-52.

Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Feb 1;151(3):293-9.

Lee J, Kim MS, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD, Ma K, Yechoor VK. Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in β -cells. *Islets*. 2011 Nov-Dec;3(6):381-8.

Lee K, Lee CM, Kwon HT, Oh SW, Choi H, Park JH, Cho B. Associations of smoking and smoking cessation with CT-measured visceral obesity in 4656 Korean men. *Prev Med*. 2012 Sep;55(3):183-7.
Lee KA, Gay C, Byun E, Lerdal A, Pullinger CR, Aouizerat BE. Circadian regulation gene polymorphisms are associated with sleep disruption and duration, and circadian phase and rhythm in adults with HIV. *Chronobiol Int*. 2015;32(9):1278-93.

Lee YC, Lai CQ, Ordovas JM, Parnell LD. A Database of Gene-Environment Interactions Pertaining to Blood Lipid Traits, Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes. *J Data Mining Genomics Proteomics*. 2011 Jan 1;2(1).

Lennartsson A, Ekwall K. Histone modification patterns and epigenetic codes. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Sep;1790(9):863-8.

Leon AS, Sanchez O. Meta-analysis of the effects of aerobic exercise training on blood lipids. *Circulation*. 2001;104:II-414-II-415.

Leońska-Duniec A, Ahmetov II, Zmijewski P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity - an overview of human studies. *Biol Sport*. 2016 Sep;33(3):207-14.

Levine MD, Bush T, Magnusson B, Cheng Y, Chen X. Smoking-related weight concerns and obesity: differences among normal weight, overweight, and obese smokers using a telephone tobacco quitline. *Nicotine Tob Res*. 2013 Jun;15(6):1136-40.

Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, Manson JE, Liu S. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism*. 2008 Mar;57(3):437-43.

Lewis S, Thomas SL, Hyde J, Castle D, Blood RW, Komesaroff PA. "I don't eat a hamburger and large chips every day!" A qualitative study of the impact of public health messages about obesity on obese adults. *BMC Public Health*. 2010 Jun 4;10:309.

Li S, Zhao JH, Luan J, Ekelund U, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Loos RJ. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010 Aug 31;7(8).

Li S, Zhao JH, Luan J, Langenberg C, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Loos RJ. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011 Apr;54(4):776-82.

Liang Z, Dong M, Cheng Q, Chen D. Gestational diabetes mellitus screening based on the gene chip technique. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Aug;89(2):167-73.

Lim AS, Chang AM, Shulman JM, Raj T, Chibnik LB, Cain SW, Rothamel K, Benoist C, Myers AJ, Czeisler CA, Buchman AS, Bennett DA, Duffy JF, Saper CB, De Jager PL. A common polymorphism near PER1 and the timing of human behavioral rhythms. *Ann Neurol*. 2012 Sep;72(3):324-34.

Lim AS, Myers AJ, Yu L, Buchman AS, Duffy JF, De Jager PL, Bennett DA. Sex difference in daily rhythms of clock gene expression in the aged human cerebral cortex. *J Biol Rhythms*. 2013 Apr;28(2):117-29.

Lim J, Urban L, Green BG. Measures of individual differences in taste and creaminess perception. *Chem Senses*. 2008 Jul;33(6):493-501.

Lima-Costa MF, Peixoto SV, Rocha FL. Usual sleep duration is not associated with hypertension in Brazilian elderly: The Bambui Health Aging Study (BHAS). *Sleep Med*. 2008 Oct;9(7):806-7.

Lin E, Kuo PH, Liu YL, Yang AC, Kao CF, Tsai SJ. Effects of circadian clock genes and health-related behavior on metabolic syndrome in a Taiwanese population: Evidence from association and interaction analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 15;12(3):e0173861.

Lin Y, Li P, Cai L, Zhang B, Tang X, Zhang X, Li Y, Xian Y, Yang Y, Wang L, Lu F, Liu X, Rao S, Chen M, Ma S, Shi Y, Bao M, Wu J, Yang Y, Yang J, Yang Z. Association study of genetic variants in eight genes/loci with type 2 diabetes in a Han Chinese population. *BMC Med Genet*. 2010 Jun 15;11:97.

Lindemann, B. Receptors and transduction in taste. *Nature* 2001;413:219–225.

Ling Y, Li X, Gu Q, Chen H, Lu D, Gao X. A common polymorphism rs3781637 in MTNR1B is associated with type 2 diabetes and lipids levels in Han Chinese individuals. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Apr 6;10:27.

Littman AJ, Vitiello MV, Foster-Schubert K, Ulrich CM, Tworoger SS, Potter JD, Weigle DS, McTiernan A. Sleep, ghrelin, leptin and changes in body weight during a 1-year moderate-intensity physical activity intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Mar;31(3):466-75.

Liu C, Wu Y, Li H, Qi Q, Langenberg C, Loos RJ, Lin X. MTNR1B rs10830963 is associated with fasting plasma glucose, HbA1C and impaired beta-cell function in Chinese Hans from Shanghai. *BMC Med Genet*. 2010 Apr 14;11:59.

Liu F, Yang X, Mo X, Huang J, Chen J, Kelly TN, Hixson JE, Rao DC, Gu CC, Shimmin LC, Chen J, Rice TK, Li J, Schwander K, He J, Liu DP, Gu D. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure: the GenSalt study. *J Hum Hypertens*. 2015 Apr;29(4):224-8.

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;156:598-605.

Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):517S-520S.

Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001 Dec;25(4):402-8.

Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD, Erar B, Florez JC, Jablonski KA, Razquin C, Marti A, Heianza Y, Huang T, Sacks FM, Svendstrup M, Sui X, Church TS, Jääskeläinen T, Lindström J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Rankinen T, Saris WH, Hansen T, Pedersen O, Astrup A, Sørensen TI, Qi L, Bray GA, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Franks PW, McCaffery JM, Lara J, Mathers JC. FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ.* 2016 Sep 20;354:i4707.

Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA.* 2005 Jul 27;294(4):466-72.

Locatelli I, Collet TH, Clair C, Rodondi N, Cornuz J. The joint influence of gender and amount of smoking on weight gain one year after smoking cessation. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Aug 18;11(8):8443-55.

Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altmann DR, McKee M. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ.* 2005 Feb;83(2):100-8.

Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Wild SH, Sattar N; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia.* 2011 Dec;54(12):3003-6.

Lohse T, Rohrmann S, Bopp M, Faeh D. Heavy Smoking Is More Strongly Associated with General Unhealthy Lifestyle than Obesity and Underweight. *PLoS One.* 2016 Feb 24;11(2):e0148563.

Loos RJ, Bouchard C. Obesity - is it a genetic disorder?. *J Intern Med.* 2003;254:401-25.

Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, Inouye M, Freathy RM, Attwood AP, Beckmann JS, Berndt SI; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial., Jacobs KB, Chanock SJ, Hayes RB, Bergmann S, Bennett AJ, Bingham SA, Bochud M, Brown M, Cauchi S, Connell JM, Cooper C, Smith GD, Day I, Dina C, De S, Dermitzakis ET, Doney AS, Elliott KS, Elliott P, Evans DM, Sadaf Farooqi I, Froguel P, Ghorji J, Groves CJ, Gwilliam R, Hadley D, Hall AS, Hattersley AT, Hebebrand J, Heid IM; KORA., Lamina C, Gieger C, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Herrera B, Hinney A, Hunt SE, Jarvelin MR, Johnson T, Jolley JD, Karpe F, Keniry A, Khaw KT, Luben RN, Mangino M, Marchini J, McArdle WL, McGinnis R, Meyre D, Munroe PB, Morris AD, Ness AR, Neville MJ, Nica AC, Ong KK, O'Rahilly S, Owen KR, Palmer CN, Papadakis K, Potter S, Pouta A, Qi L; Nurses' Health Study., Randall JC, Rayner NW, Ring SM, Sandhu MS, Scherag A, Sims MA, Song K, Soranzo N, Spathopoulos EK; Diabetes Genetics Initiative., Syddall HE, Teichmann SA, Timpson NJ, Tobias JH,

Uda M; SardiNIA Study., Vogel CI, Wallace C, Waterworth DM, Weedon MN; Wellcome Trust Case Control Consortium., Willer CJ; FUSION., Wraight, Yuan X, Zeggini E, Hirschhorn JN, Strachan DP, Ouwehand WH, Caulfield MJ, Samani NJ, Frayling TM, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Deloukas P, McCarthy MI, Wareham NJ, Barroso I, Jacobs KB, Chanock SJ, Hayes RB, Lamina C, Gieger C, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ, Hu FB, Lyon HN, Voight BF, Ridderstrale M, Groop L, Scheet P, Sanna S, Abecasis GR, Albai G, Nagaraja R, Schlessinger D, Jackson AU, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M, Mohlke KL. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):768-75.

Loos RJ. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jun 11;660(1):156-64.

Loper HB, La Sala M, Dotson C, Steinle N. Taste perception, associated hormonal modulation, and nutrient intake. *Nutr Rev.* 2015 Feb;73(2):83-91.

López Jimenez, N.D., Cavenagh, M.M., Sainz, E., Cruz-Ithier, M.A., Battey, J.F., and Sullivan, S.L. Two members of the TRPP family of ion channels, Pkd113 and Pkd211, are coexpressed in a subset of taste receptor cells. *J Neurochem* 2006;98:68–77.

López-García E, Faubel R, León-Muñoz L, Zuluaga MC, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Sleep duration, general and abdominal obesity, and weight change among the older adult population of Spain. *Am J Clin Nutr.* 2008 Feb;87(2):310-6.

López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):140–149.

López-Jimenez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. *Chest.* 2004 Apr;125(4):1205-12.

Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Gabriel R, Stern MP, Haffner SM. Which obesity index best explains prevalence differences in type 2 diabetes mellitus? *Obesity (Silver Spring).* 2007 May;15(5):1294-301.

Love-Gregory L, Abumrad NA. CD36 genetics and the metabolic complications of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011 Nov;14(6):527-34.

Love-Gregory L, Sherva R, Schappe T, Qi JS, McCrea J, Klein S, Connelly MA, Abumrad NA. Common CD36 SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile. *Hum Mol Genet.* 2011 Jan 1;20(1):193-201.

Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):1000-6.

Luengo-Fernández E, Ordoñez-Rubio B, Bergua-Martínez C. Obesidad, dislipemia y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2005;5:21-29.

Lukasiewicz E, Mennen LI, Bertrais S, Arnault N, Preziosi P, Galan P, Hercberg S. Alcohol intake in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the importance of type of alcoholic beverage. *Public Health Nutr.* 2005 May;8(3):315-20.

Lumeng JC, Cardinal TM, Sitto JR, Kannan S. Ability to taste 6-n-propylthiouracil and BMI in low-income preschool-aged children. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1522-8.

Luo C, Sun L, Ma J, Wang J, Qu H, Shu D. Association of single nucleotide polymorphisms in the microRNA miR-1596 locus with residual feed intake in chickens. *Anim Genet.* 2015 Jun;46(3):265-71.

Ly A, Drewnowski A. PROP (6-n-Propylthiouracil) tasting and sensory responses to caffeine, sucrose, neohesperidin dihydrochalcone and chocolate. *Chem Senses.* 2001 Jan;26(1):41-7.

Lysenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P, Bugliani M, Saxena R, Fex M, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Nilsson P, Kuusisto J, Tuomilehto J, Boehnke M, Altshuler D, Sundler F, Eriksson JG, Jackson AU, Laakso M, Marchetti P, Watanabe RM, Mulder H, Groop L. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):82-8.

Lysenko V., Lupi R., Marchetti P., Del Guerra S., Orho-Melander M., Almgren P., Sjögren M., Ling C., Eriksson K.F., Lethagen A.L., et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J. Clin. Investig.* 2007;117:2155-2163.

Ma L, Brautbar A, Boerwinkle E, Sing CF, Clark AG, Keinan A. Knowledge-driven analysis identifies a gene-gene interaction affecting high-density lipoprotein cholesterol levels in multi-ethnic populations. *PLoS Genet.* 2012;8(5):e1002714.

Ma X, Bacci S, Mlynarski W, Gottardo L, Soccio T, Menzaghi C, Iori E, Lager RA, Shroff AR, Gervino EV, Nesto RW, Johnstone MT, Abumrad NA, Avogaro A, Trischitta V, Doria A. A common haplotype at the CD36 locus is associated with high free fatty acid levels and increased cardiovascular risk in Caucasians. *Hum Mol Genet.* 2004 Oct 1;13(19):2197-205.

Madden J, Carrero JJ, Brunner A, Dastur N, Shearman CP, Calder PC, Grimble RF. Polymorphisms in the CD36 gene modulate the ability of fish oil supplements to lower fasting plasma triacylglycerol and raise HDL cholesterol concentrations in healthy middle-aged men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008 Jun;78(6):327-35.

Magee CA, Caputi P, Iverson DC. Short sleep mediates the association between long work hours and increased body mass index. *J Behav Med.* 2011 Apr;34(2):83-91.

- Malek AJ, Klimentidis YC, Kell KP, Fernández JR. Associations of the lactase persistence allele and lactose intake with body composition among multiethnic children. *Genes Nutr*. 2013 Sep;8(5):487-94.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010 Mar 23;121(11):1356-64.
- Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):274-88.
- Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Jan;9(1):13-27.
- Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care*. 2005 Nov;28(11):2762-7.
- Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM*. 2006 Sep;99(9):565-79.
- Mamdani M, Williamson V, McMichael GO, Blevins T, Aliev F, Adkins A, Hack L, Bigdeli T, van der Vaart AD, Web BT, Bacanu SA, Kalsi G; COGA Consortium., Kendler KS, Miles MF, Dick D, Riley BP, Dumur C, Vladimirov VI. Integrating mRNA and miRNA Weighted Gene Co-Expression Networks with eQTLs in the Nucleus Accumbens of Subjects with Alcohol Dependence. *PLoS One*. 2015 Sep 18;10(9):e0137671.
- Manco L, Dias H, Muc M, Padez C. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Jan;71(1):21-24.
- Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep*. 2016 May;18(5):21.
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):166-76.
- Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jun;34(6):949-59.
- Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):716-25.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):677-85.

Manual de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kineantropometria (ISAK). Nueva Zelanda [en línea]. 2011. [Consultado el 7 de Octubre 2016]. Disponible en: <http://www.isakonline.com>

Manzardo AM, Gunewardena S, Butler MG. Over-expression of the miRNA cluster at chromosome 14q32 in the alcoholic brain correlates with suppression of predicted target mRNA required for oligodendrocyte proliferation. *Gene*. 2013 Sep 10;526(2):356-63.

Mar;29(3):317-23. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994 Jul;7(7 Pt 2):7S-12S.

Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. Circadian clocks and metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):127-55.

Maroufi NF, Farzaneh K, Alibabrdel M, Zarei L, Cheraghi O, Soltani S, Montazersaheb S, Akbarzadeh M, Nouri M. Taq1B Polymorphism of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) and Its Effects on the Serum Lipid Levels in Metabolic Syndrome Patients. *Biochem Genet*. 2016 Dec;54(6):894-902.

Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev*. 2008 Aug;12(4):289-98.

Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martínez JA. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Nov;28 Suppl 3:S29-36.

Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food questionnaire in Spain. *Int. J. Epidemiol*. 1993;22:512-19.

Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):512-9.

Martínez de Morentin PB, Whittle AJ, Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, Vidal-Puig A, López M. Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2012 Apr;61(4):807-17.

Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1550-2.

Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Sep;14(3):265-71.

Martínez-González MÁ, Ruiz-Canela M, Hruby A, Liang L, Trichopoulou A, Hu FB. Intervention Trials with the Mediterranean Diet in Cardiovascular Prevention: Understanding Potential Mechanisms through Metabolomic Profiling. *J Nutr*. 2016 Mar 9. pii: jn219147.

Martins C, Morgan L, Truby H. A review of the effects of exercise on appetite regulation: an obesity perspective. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Sep;32(9):1337-47.

Martins MC, Trujillo J, Farias DR, Struchiner CJ, Kac G. Association of the FTO (rs9939609) and MC4R (rs17782313) gene polymorphisms with maternal body weight during pregnancy. *Nutrition*. 2016 Nov-Dec;32(11-12):1223-30.

Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Apr;1281:106-22.

Mata P, De Oya M, Pérez-Jiménez F, Ros E. Dieta Y Enfermedades Cardiovasculares. Recomendaciones De La Sociedad Española De Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 1994;6:43-61.

Mattes RD. Fat Taste in Humans: Is It a Primary? In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010. Chapter 7.

Mattes RD. Oral thresholds and suprathreshold intensity ratings for free fatty acids on 3 tongue sites in humans: implications for transduction mechanisms. *Chem Senses*. 2009 Jun;34(5):415-23.

Mauvais-Jarvis, F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes and obesity. *Biology of sex differences*. 2015; 6:14.

McCarthy MJ, Nievergelt CM, Shekhtman T, Kripke DF, Welsh DK, Kelsoe JR. Functional genetic variation in the Rev-Erb α pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes Brain Behav*. 2011 Nov;10(8):852-61.

McClellan KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. *Epidemiology. Thorax*. 2008 Jul;63(7):649-54.

McMahon G, Taylor AE, Davey Smith G, Munafò MR. Phenotype refinement strengthens the association of AHR and CYP1A1 genotype with caffeine consumption. *PLoS One*. 2014 Jul 30;9(7):e103448.

McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Oct;25(10):1503-11.

McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Oct;25(10):1503-11.

McTaggart JS, Lee S, Iberl M, Church C, Cox RD, Ashcroft FM. FTO is expressed in neurones throughout the brain and its expression is unaltered by fasting. *PLoS One*. 2011;6(11):e27968.

Meidtner K, Fisher E, Angquist L, Holst C, Vimaleswaran KS, Boer JM, Halkjær J, Masala G, Ostergaard JN, Mortensen LM, van der A DL, Tjønneland A, Palli D, Overvad K, Wareham NJ, Loos RJ, Sørensen TI, Boeing H. Variation in genes related to hepatic lipid metabolism and changes in waist circumference and body weight. *Genes Nutr.* 2014 Mar;9(2):385.

Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 18;43(4):678-83.

Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care.* 2002 Sep;8(11 Suppl):S283-92; quiz S293-6.

Melis M, Sollai G, Muroi P, Crnjar R, Barbarossa IT. Associations between orosensory perception of oleic acid, the common single nucleotide polymorphisms (rs1761667 and rs1527483) in the CD36 gene, and 6-n-propylthiouracil (PROP) tasting. *Nutrients.* 2015 Mar 20;7(3):2068-84.

Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, Ferrucci L, Paolisso G, Guralnik JM, Frayling TM. Effects of the diabetes linked TCF7L2 polymorphism in a representative older population. *BMC Med.* 2006 Dec 20;4:34.

Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, Serrano-Martínez M, Salas-Salvadó J, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós RM, Masanes F, Ros E, Estruch R. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):248-56.

Menendez JA, Lupu R. Mediterranean dietary traditions for the molecular treatment of human cancer: anti-oncogenic actions of the main olive oil's monounsaturated fatty acid oleic acid (18:1n-9). *Curr Pharm Biotechnol.* 2006 Dec;7(6):495-502.

Mennella JA, Pepino MY, Duke FF, Reed DR. Age modifies the genotype-phenotype relationship for the bitter receptor TAS2R38. *BMC Genet.* 2010 Jul 1;11:60.

Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Pediatrics.* 2005 Feb;115(2):e216-22.

Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, Narayan KM, Giles WH, Vinicor F, Deedwania PC. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin.* 2004 Nov;22(4):485-504.

Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1146-55.

Merkestein M, McTaggart JS, Lee S, Kramer HB, McMurray F, Lafond M, Boutens L, Cox R, Ashcroft FM. Changes in gene expression associated with FTO overexpression in mice. *PLoS One.* 2014 May 19;9(5):e97162.

Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, Frohlich ED. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation*. 1982 Jul;66(1):55-60.

Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):457-78.

Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, Binder L, Budde T, Dobos GJ. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Apr;60(4):478-85.

Micó V, Díez-Ricote L, Daimiel L. Nutrigenetics and Nutrимиromics of the Circadian System: The Time for Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 26;17(3):299.

Millán J, Alegría E, Alvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, Mostaza JM, Pedro-Botet j, Pintó X. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24(2):102-107.

Miller KK, Biller BM, Lipman JG, Bradwin G, Rifai N, Klibanski A. Truncal adiposity, relative growth hormone deficiency, and cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):768-74.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud 2011/2012. [en línea]. 2014. [Consultado el 3 de Septiembre 2016]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/NotaTecnica2011-12.pdf>

Miranda RC, Pietrzykowski AZ, Tang Y, Sathyan P, Mayfield D, Keshavarzian A, Sampson W, Hereld D. MicroRNAs: master regulators of ethanol abuse and toxicity? *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Apr;34(4):575-87.

Miranda-Garduño LM, Reza-Albarrán A. Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Méd Méx*. 2008 May 144;1:39-48.

Miranda-Lora AL, Cruz M, Aguirre-Hernández J, Molina-Díaz M, Gutiérrez J, Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M. Exploring single nucleotide polymorphisms previously related to obesity and metabolic traits in pediatric-onset type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017 Apr 12. doi: 10.1007/s00592-017-0987-9.

Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism*. 2016 Jan;65(1):48-65.

Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S9-30.

Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition*. 2005;21:969-76.

Mitchell JA, Church TS, Rankinen T, Earnest CP, Sui X, Blair SN. FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Mar;18(3):641-3.

Mizuno TM, Lew PS, Luo Y, Leckstrom A. Negative regulation of hepatic fat mass and obesity associated (Fto) gene expression by insulin. *Life Sci*. 2017 Feb 1;170:50-55.

Mohamed JS, Hajira A, Pardo PS, Boriek AM. MicroRNA-149 inhibits PARP-2 and promotes mitochondrial biogenesis via SIRT-1/PGC-1 α network in skeletal muscle. *Diabetes*. 2014 May;63(5):1546-59.

Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, Lo JC, Santhi N, von Schantz M, Smith CP, Dijk DJ. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 19;110(12):E1132-41.

Montero-Bravo A., Úbeda Martín N., García González A. Evaluación de los hábitos alimentarios de una población de estudiantes universitarios en relación con sus conocimientos nutricionales. *Nutr. Hosp*. 2006;21(4): 466-473.

Montserrat-de la Paz S, Bermudez B, Cardelo MP, Lopez S, Abia R, Muriana FJ. Olive oil and postprandial hyperlipidemia: implications for atherosclerosis and metabolic syndrome. *Food Funct*. 2016 Dec 7;7(12):4734-4744.

Moore JH, Williams SM. Epistasis and its implications for personal genetics. *Am J Hum Genet*. 2009 Sep;85(3):309-20.

Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, Kreger BE. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Apr;28(4):559-67.

Moran JM, Lavado-Garcia JM, Pedrera-Zamorano JD. Methods for nurses to measure body composition. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011 Jul-Aug;19(4):1033-8.

Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Ed Pirámide, 2013 (16^o ed. revisada y ampliada).

Moreno-Esteban B, Hernández JA. Obesidad: la epidemia del siglo XXI... Editorial Diaz Santos. 2^a Ed:pág 1.

Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):687-702.

- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006 Sep 21;443(7109):289-95.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):367-78.
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T, Simpson SL. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510.
- Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Mar;3(2):120-7.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-32.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29-322.
- Mrizak I, Šerý O, Plesnik J, Arfa A, Fekih M, Bouslema A, Zaouali M, Tabka Z, Khan NA. The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women. *Br J Nutr*. 2015 Apr 28;113(8):1330-7.
- Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia*. 2009 Jul;52(7):1240-9.
- Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, Helfert S, Diener MK, Fischer L, Büchler MW, Nawroth PP. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):421-9.
- Mullings EL, Donaldson LF, Melichar JK, Munafò MR. Effects of acute abstinence and nicotine administration on taste perception in cigarette smokers. *J Psychopharmacol*. 2010 Nov;24(11):1709-15.
- Murcray CE, Lewinger JP, Gauderman WJ. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 15;169(2):219-26.

Mure K, Maeda S, Mukoubayashi C, Mugitani K, Iwane M, Kinoshita F, Mohara O, Takeshita T. Habitual coffee consumption inversely associated with metabolic syndrome-related biomarkers involving adiponectin. *Nutrition*. 2013 Jul-Aug;29(7-8):982-7.

Murk W, Bracken MB, DeWan AT. Confronting the missing epistasis problem: on the reproducibility of gene-gene interactions. *Hum Genet*. 2015 Aug;134(8):837-49.

Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523–1529.

Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282: 1523-9.

Musunuru K, Romaine SP, Lettre G, Wilson JG, Volcik KA, Tsai MY, Taylor HA Jr, Schreiner PJ, Rotter JI, Rich SS, Redline S, Psaty BM, Papanicolaou GJ, Ordovas JM, Liu K, Krauss RM, Glazer NL, Gabriel SB, Fornage M, Cupples LA, Buxbaum SG, Boerwinkle E, Ballantyne CM, Kathiresan S, Rader DJ. Multi-ethnic analysis of lipid-associated loci: the NHLBI CARE project. *PLoS One*. 2012;7(5):e36473.

Myhrstad MC, Ulven SM, Günther CC, Ottestad I, Holden M, Ryeng E, Borge GI, Kohler A, Brønner KW, Thoresen M, Holven KB. Fish oil supplementation induces expression of genes related to cell cycle, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in peripheral blood mononuclear cells: a transcriptomic approach. *J Intern Med*. 2014 Nov;276(5):498-511.

Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirosaki S, Koyano K, Nonaka K, Shigemura N, Ninomiya Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2661-5.

Nakayama K, Yanagisawa Y, Ogawa A, Ishizuka Y, Munkhtulga L, Charupoonphol P, Supannatas S, Kuartei S, Chimedregzen U, Koda Y, Ishida T, Kagawa Y, Iwamoto S. High prevalence of an anti-hypertriglyceridemic variant of the MLXIPL gene in Central Asia. *J Hum Genet*. 2011 Dec;56(12):828-33.

Nakhate KT, Dandekar MP, Kokare DM, Subhedar NK. Involvement of neuropeptide Y Y(1) receptors in the acute, chronic and withdrawal effects of nicotine on feeding and body weight in rats. *Eur J Pharmacol*. 2009 May 1;609(1-3):78-87.

Nandi A, Glymour MM, Subramanian SV. Association among socioeconomic status, health behaviors, and all-cause mortality in the United States. *Epidemiology*. 2014 Mar;25(2):170-7.

Naylor E, Bergmann BM, Krauski K, Zee PC, Takahashi JS, Vitaterna MH, Turek FW. The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *J Neurosci*. 2000 Nov 1;20(21):8138-43.

Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Feb;60(2):153-60.

- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan;89(1):126-33.
- Nehra V, Allen JM, Mailing LJ, Kashyap PC, Woods JA. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology (Bethesda)*. 2016 Sep;31(5):327-35.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C; American College of Sports Medicine.; American Heart Association.. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1094-105.
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):1-19.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878-84.
- Ng MC, Park KS, Oh B, Tam CH, Cho YM, Shin HD, Lam VK, Ma RC, So WY, Cho YS, Kim HL, Lee HK, Chan JC, Cho NH. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. *Diabetes*. 2008 Aug;57(8):2226-33.
- Nicolson TJ, Bellomo EA, Wijesekara N, Loder MK, Baldwin JM, Gyulkhandanyan AV, Koshkin V, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, Taneja TK, da Silva Xavier G, Libert S, Froguel P, Scharfmann R, Stetsyuk V, Ravassard P, Parker H, Gribble FM, Reimann F, Sladek R, Hughes SJ, Johnson PR, Masseboeuf M, Burcelin R, Baldwin SA, Liu M, Lara-Lemus R, Arvan P, Schuit FC, Wheeler MB, Chimienti F, Rutter GA. Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. *Diabetes*. 2009 Sep;58(9):2070-83.
- Niki M, Yoshida R, Takai S, Ninomiya Y. Gustatory signaling in the periphery: detection, transmission, and modulation of taste information. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(11):1772-7.
- Nikonova EV, Gilliland JD, Tanis KQ, Podtelezchnikov AA, Rigby AM, Galante RJ, Finney EM, Stone DJ, Renger JJ, Pack AI, Winrow CJ. Transcriptional profiling of cholinergic neurons from basal forebrain identifies changes in expression of genes between sleep and wake: mRNA profiling in basal forebrain with sleep/sleep deprivation. *Sleep*. 2017 Apr 13.
- Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016 Jan;48(1):42-53.e1.
- Noel SE, Lai CQ, Mattei J, Parnell LD, Ordovas JM, Tucker KL. Variants of the CD36 gene and metabolic syndrome in Boston Puerto Rican adults. *Atherosclerosis*. 2010 Jul;211(1):210-5.

Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005 May;23(5):921-8.

Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2015 Apr;44(2):551-65.

Novo-Veleiro I, González-Sarmiento R, Cieza-Borrella C, Pastor I, Laso FJ, Marcos M. A genetic variant in the microRNA-146a gene is associated with susceptibility to alcohol use disorders. *Eur Psychiatry*. 2014 Jun;29(5):288-92.

Numaguchi S, Esumi M, Sakamoto M, Endo M, Ebihara T, Soma H, Yoshida A, Tokuhashi Y. Passive cigarette smoking changes the circadian rhythm of clock genes in rat intervertebral discs. *J Orthop Res*. 2016 Jan;34(1):39-47.

Nutrigenómica. Biocore Diagnóstico molecular, [en línea].2016. [Consultado el 2 de Mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.biocorelabs.com/2016/06/19/nutrigenomica/>.

O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar;61(3):299-310.

O'Hara P, Connett JE, Lee WW, Nides M, Murray R, Wise R. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol*. 1998 Nov 1;148(9):821-30.

O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*. 2014 Mar;89(3):382-93.

O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 11;50(11):1009-14.

Obata Y, Maeda N, Yamada Y, Yamamoto K, Nakamura S, Yamaoka M, Tanaka Y, Masuda S, Nagao H, Fukuda S, Fujishima Y, Kita S, Nishizawa H, Funahashi T, Matsubara KI, Matsuzawa Y, Shimomura I. Impact of visceral fat on gene expression profile in peripheral blood cells in obese Japanese subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Nov 29;15(1):159.

Obes Res. 1997 Nov;5(6):632-3. How NOT to approach the obesity problem. Flatt P, Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Sep 1;130(18):1615-28.

obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010 May;33(5):386-93.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806-14.

Oguejiofor OC, Onwukwe CH, Odenigbo CU. Dyslipidemia in Nigeria: prevalence and pattern. *Ann Afr Med*. 2012 Oct-Dec;11(4):197-202.

Ollila HM, Kronholm E, Kettunen J, Silander K, Perola M, Porkka-Heiskanen T, Salomaa V, Paunio T. Insomnia does not mediate or modify the association between MTNR1B risk variant rs10830963 and glucose levels. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):1070-2.

Olsson L, Pettersen E, Ahlbom A, Carlsson S, Midthjell K, Grill V. No effect by the common gene variant rs10830963 of the melatonin receptor 1B on the association between sleep disturbances and type 2 diabetes: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1375-8.

Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2003 Dec 15;158(12):1139-47.

Ooi SX, Lee PL, Law HY, Say YH. Bitter receptor gene (TAS2R38) P49A genotypes and their associations with aversion to vegetables and sweet/fat foods in Malaysian subjects. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(4):491-8.

Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):1074-95.

Ordovás JM, Carmena R, Corella D. *Nutrigenómica. Monografías Humanitas nº 9*. Editada por Fundación Medicina y Humanidades Médicas (Barcelona); 2004. Disponible en: http://www.fundacionmhm.org/fondo_editorial.html.

Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1323-9.

Ordovás JM, Peterson JP, Santaniello P, Cohn JS, Wilson PW, Schaefer EJ. Enzyme-linked immunosorbent assay for human plasma apolipoprotein B. *J Lipid Res*. 1987 Oct;28(10):1216-24.

Ordovás JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2010 September; 7(9): 510–519.

Ordovás JM. Interacciones entre genes y entorno y factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2009;9:39-51.

Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Jul;156(1):13-22.

Organisation for economic co-operation and development (OECDilibrary) Overweight and obesity among adults [en línea]. 2012. [Consultado el 1 de Septiembre 2016] Disponible en: <http://www.oecd-ilibrary.org/sites/9789264183896-en/02/07/index.html?itemId=/content/chapter/9789264183896-26-en>

Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) La Dieta Mediterránea [en línea]. 2013. [Consultado el 7 de Septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.unesco.org/culture/ich/es/RL/la-dieta-mediterranea-00884>.

Organización Mundial de la Salud OMS/World Health Organisation (WHO). Report of the sixth session of the Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control [en línea]. 2014. [Consultado el 25 de Octubre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/fctc/cop/sessions/COP6_report_FINAL_04122014.pdf (b).

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). 10 datos sobre la obesidad [en línea]. 2013. [Consultado el 7 de Julio 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Cholesterol. Raised Cholesterol. [en línea]. 2002. [Consultado el 3 de Septiembre 2015]. Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer evalúa el consumo de la carne roja y de la carne procesada [en línea]. 2015. [Consultado el 15 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/cancer-red-meat/es/> (c).

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Enfermedades cardiovasculares [en línea]. 2015. [Consultado el 25 de Noviembre 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/\(d\)](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/(d))

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). La FAO y la OMS presentan un informe de expertos sobre dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas [en línea]. 2003. [Consultado el 17 Julio 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr32/es/>.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. [en línea]. 2011. [Consultado el 11 de Mayo 2017]. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_profiles2011/en/.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. [en línea]. 2014. [Consultado el 25 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/>.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Obesidad y sobrepeso [en línea]. 2016. [Consultado el 1 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Preguntas y respuestas sobre la hipertensión [en línea]. 2015. [Consultado el 1 de Septiembre 2016] Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/82/es/>. (a)

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Programme of nutrition, family and reproductive health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio 1997, Ginebra: WHO; 1998.

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). Raised blood pressure [en línea]. 2015. [Consultado el 1 de Septiembre 2016] Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/ 2015 (b)

Organización Mundial de la Salud (OMS)/World Health Organisation (WHO). WHO Global Report: preventing chronic disease: a vital investment. [en línea] 2005. [Consultado el 10 de Septiembre 2016]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/

Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Fiol M, Sáez-Tormo G, Pintó X, Muñoz MA, Ros E, Ordovás JM, Estruch R, Corella D. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Nov 6;11:137.

Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Estruch R, Asensio EM, Coltell O, González JI, Martínez-González MÁ, Ros E, Salas-Salvadó J, Fitó M, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Ruiz-Gutiérrez V, Gómez-Gracia E, Fiol M, Flores G, Pintó X, Saiz C, Ordovás JM, Corella D. Amino acid change in the carbohydrate response element binding protein is associated with lower triglycerides and myocardial infarction incidence depending on level of adherence to the Mediterranean diet in the PREDIMED trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014 Feb;7(1):49-58.

Ortiz RM, Norte AIN, Zaragoza AM, Fernández JS y Davó M^a CB. ¿Siguen patrones de dieta mediterránea los universitarios españoles? *Nutri Hosp* 2012; 27:1952-1959.

Östberg AL, Wikstrand I, Bengtsson Boström K. Group treatment of obesity in primary care practice: a qualitative study of patients' perspectives. *Scand J Public Health*. 2011 Feb;39(1):98-105.

Otway DT, Mäntele S, Bretschneider S, Wright J, Trayhurn P, Skene DJ, Robertson MD, Johnston JD. Rhythmic diurnal gene expression in human adipose tissue from individuals who are lean, overweight, and type 2 diabetic. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1577-81.

Ozsait B, Kömürcü Bayrak E, Poda M, Can G, Hergenç G, Onat A, Humphries SE, Erginel Unaltuna N. CETP TaqIB polymorphism in Turkish adults: association with dyslipidemia and metabolic syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 Oct;8(5):324-30.

O'rouke RW. Metabolic thrift and the genetic basis of human obesity. *Ann Surg.* 2014 Apr;259(4):642-8.

Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Mar-Apr;51(5):434-51.

Packard, C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans.* 2003, 31, 1066–1069.

Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol* 1983; 117:245–257.

Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, Dorigatti F, Saladini F, Papparella I, Mos L, Zanata G, Santonastaso M. CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *J Hypertens.* 2009 Aug;27(8):1594-601.

Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;24(5):703-15.

Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct;94(4):1088-96.

Pan LA, Chen YC, Huang H, Zhang L, Liu R, Li X, Qiang O, Zeng Z. G771C Polymorphism in the MLXIPL Gene Is Associated with a Risk of Coronary Artery Disease in the Chinese: A Case-Control Study. *Cardiology.* 2009;114(3):174-8.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med.* 2005 Nov;22(11):1581-8.

Panagiotou G, Nielsen J. Nutritional systems biology: definitions and approaches. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:329-39.

Pappa KI, Gazouli M, Anastasiou E, Iliodromiti Z, Antsaklis A, Anagnostou NP. The major circadian pacemaker ARNT-like protein-1 (BMAL1) is associated with susceptibility to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Feb;99(2):151-7.

Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003 Feb 24;163(4):427-36.

Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, Sherwood NE, Greenspan LC, Lo JC, Magid DJ, O'Connor PJ. Change in Weight Status and Development of Hypertension. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20151662.

Parsons MJ, Lester KJ, Barclay NL, Archer SN, Nolan PM, Eley TC, Gregory AM. Polymorphisms in the circadian expressed genes PER3 and ARNTL2 are associated with diurnal preference and GN β 3 with sleep measures. *J Sleep Res.* 2014 Oct;23(5):595-604.

Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE, Stampfer MJ, Hu FB. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep.* 2004 May 1;27(3):440-4.

Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Mar;16(3):643-53.

Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol.* 2006 Nov 15;164(10):947-54.

Patel SR. Reduced sleep as an obesity risk factor. *Obes Rev.* 2009 Nov;10 Suppl 2:61-8.

Pausova Z, Jomphe M, Houde L, Vezina H, Orlov SN, Gossard F, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Cowley AW, Bouchard G, Hamet P. A genealogical study of essential hypertension with and without obesity in French Canadians. *Obes Res* 2002; 10:463-470.

Pawellek I, Grote V, Rzehak P, Xhonneux A, Verduci E, Stolarczyk A, Closa-Monasterolo R, Reischl E, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Association of TAS2R38 variants with sweet food intake in children aged 1-6 years. *Appetite.* 2016 Dec 1;107:126-134.

Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation.* 1996 Dec 1;94(11):3023-5.

Pecioska S., Zillikens M.C., Henneman P., Snijders P.J., Oostra B.A., van Duijn C.M., Aulchenko Y.S. Association between type 2 diabetes loci and measures of fatness. *PLoS ONE.* 2010;5:e8541.

Pedersen AN, Kondrup J, Børsheim E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. *Food Nutr Res.* 2013 Jul 30;57.

Pepino MY, Finkbeiner S, Beauchamp GK, Mennella JA. Obese women have lower monosodium glutamate taste sensitivity and prefer higher concentrations than do normal-weight women. *Obesity (Silver Spring).* 2010 May;18(5):959-65.

Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res.* 2012 Mar;53(3):561-6.

Pepino MY, Mennella JA. Habituation to the pleasure elicited by sweetness in lean and obese women. *Appetite.* 2012 Jun;58(3):800-5.

Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA.* 2002 Apr 24;287(16):2081-9.

Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Nutrigenetics of the postprandial lipoprotein metabolism: evidences from human intervention studies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 May;9(3):287-91.

Perez-Martinez P, Perez-Caballero AI, Garcia-Rios A, Yubero-Serrano EM, Camargo A, Gomez-Luna MJ, Marin C, Gomez-Luna P, Dembinska-Kiec A, Rodriguez-Cantalejo F, Tinahones FJ, Roche HM, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Delgado-Lista J. Effects of rs7903146 variation in the Tcf7l2 gene in the lipid metabolism of three different populations. *PLoS One*. 2012;7(8):e43390.

Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *Eur Heart J*. 2015 Oct 14;36(39):2630-4.

Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5 Suppl):1285S-1290S.

Pérusse L, Tremblay A, Leblanc C, Cloninger CR, Reich T, Rice J, Bouchard C. Familial resemblance in energy intake: contribution of genetic and environmental factors. *Am J Clin Nutr*. 1988 Apr;47(4):629-35.

Pescador N, Pérez-Barba M, Ibarra JM, Corbatón A, Martínez-Larrad MT, Serrano-Ríos M. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential type 2 diabetes and obesity biomarkers. *PLoS One*. 2013 Oct 15;8(10):e77251.

Peter I, McCaffery J.M., Kelley-Hedgpeeth A., Hakonarson H., Reis S., Wagenknecht L.E., Kopin A.S., Huggins G.S., Genetics Subgroup of the Look AHEAD Study Association of type 2 diabetes susceptibility loci with one-year weight loss in the look AHEAD clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1675–1682.

Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet* 1997;350:166–8.

Picinato MC, Haber EP, Cipolla-Neto J, Curi R, de Oliveira Carvalho CR, Carpinelli AR. Melatonin inhibits insulin secretion and decreases PKA levels without interfering with glucose metabolism in rat pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2002 Oct;33(3):156-60.

Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr*. 2003 Sep;90(3):717-27.

Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, Frölich M, Cohen AF, Veldhuis JD, Meinders AE. Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5509-15.

Pineda-Tenor D, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, Carrero A, García-Álvarez M, Aldámiz-Echevarria T, García-Broncano P, Diez C, Guzmán-Fulgencio M, Fernández-Rodríguez A, Resino S. rs7903146 polymorphism at transcription factor 7 like 2 gene is associated with total cholesterol and lipoprotein profile in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 Mar;31(3):326-34.

Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Oct;11(10):1882-8.

Pioltine MB, de Melo ME, Santos A, Machado AD, Fernandes AE, Fujiwara CT, Cercato C, Mancini MC. Genetic Variation in CD36 Is Associated with Decreased Fat and Sugar Intake in Obese Children and Adolescents. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(5-6):300-305.

Pirastu N, Robino A, Lanzara C, Athanasakis E, Esposito L, Tepper BJ, Gasparini P. Genetics of food preferences: a first view from silk road populations. *J Food Sci*. 2012 Dec;77(12):S413-8.

Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes Rev*. 2003 May;4(2):83-90. Review. Erratum in: *Obes Rev*. 2003 Aug;4(3):185.

Pivovarova O, Gögebakan Ö, Sucher S, Groth J, Murahovschi V, Kessler K, Osterhoff M, Rudovich N, Kramer A, Pfeiffer AF. Regulation of the clock gene expression in human adipose tissue by weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Jun;40(6):899-906.

Plaza Pérez I, Villar Alvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casasnovas Lenguas JA, Banegas Banegas JR, Tomás Abadal L, Rodríguez Artalejo F, Gil López E. [Control of cholesterolemia in Spain, 2000. A tool for cardiovascular prevention]. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Jun;53(6):815-37.

Poekes L, Lanthier N, Leclercq IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Dec;129(11):933-49.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 May;26(5):968-76.

Poirier P, Martin J, Marceau P, Biron S, Marceau S. Impact of bariatric surgery on cardiac structure, function and clinical manifestations in morbid obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004 Mar;2(2):193-201.

Polgár N, Járomi L, Csöngéi V, Maász A, Sipeky C, Sáfrány E, Szabó M, Melegh B. Triglyceride level modifying functional variants of GALTN2 and MLXIPL in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1033-9.

Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):289-98.

Poppitt SD. Beverage Consumption: Are Alcoholic and Sugary Drinks Tipping the Balance towards Overweight and Obesity? *Nutrients*. 2015 Aug 11;7(8):6700-18.

Pratt RE, Kavey RE, Quinzi D. Combined dyslipidemia in obese children: response to a focused lifestyle approach. *J Clin Lipidol*. 2014 Mar-Apr;8(2):181-6.

Przeliorz-Pyszczyk A, Regulska-Ilow B. The role of macronutrient intake in reducing the risk of obesity and overweight among carriers of different polymorphisms of FTO gene. A review. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2017;68(1):5-13.

Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis*. 2011 Jul 30;10:127.

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, Liang J. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Feb;21(1):31-7.

Qi Q, Kilpeläinen TO, Downer MK, Tanaka T, Smith CE, Sluijs I, Sonestedt E, Chu AY, Renström F, Lin X, Ångquist LH, Huang J, Liu Z, Li Y, Asif Ali M, Xu M, Ahluwalia TS, Boer JM, Chen P, Daimon M, Eriksson J, Perola M, Friedlander Y, Gao YT, Heppel DH, Holloway JW, Houston DK, Kanoni S, Kim YM, Laaksonen MA, Jääskeläinen T, Lee NR, Lehtimäki T, Lemaitre RN, Lu W, Luben RN, Manichaikul A, Männistö S, Marques-Vidal P, Monda KL, Ngwa JS, Perusse L, van Rooij FJ, Xiang YB, Wen W, Wojczynski MK, Zhu J, Borecki IB, Bouchard C, Cai Q, Cooper C, Dedoussis GV, Deloukas P, Ferrucci L, Forouhi NG, Hansen T, Christiansen L, Hofman A, Johansson I, Jørgensen T, Karasawa S, Khaw KT, Kim MK, Kristiansson K, Li H, Lin X, Liu Y, Lohman KK, Long J, Mikkilä V, Mozaffarian D, North K, Pedersen O, Raitakari O, Rissanen H, Tuomilehto J, van der Schouw YT, Uitterlinden AG, Zillikens MC, Franco OH, Shyong Tai E, Ou Shu X, Siscovick DS, Toft U, Verschuren WM, Vollenweider P, Wareham NJ, Witteman JC, Zheng W, Ridker PM, Kang JH, Liang L, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Hunter DJ, Mohlke KL, Uusitupa M, Cupples LA, Rankinen T, Orho-Melander M, Wang T, Chasman DI, Franks PW, Sørensen TI, Hu FB, Loos RJ, Nettleton JA, Qi L. FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet*. 2014 Dec 20;23(25):6961-72.

Qing-Ying C, Alarcon S, Tharp A, Osama M A, Nelsa LE, Greene A et al. Perceptual variation in umami taste and polymorphisms in TAS1R taste receptor genes. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(3):770–779.

Quiles J, Vioque J. Validez de los datos antropométricos declarados para la determinación de la prevalencia de obesidad. *Med Clin* 1996 May;39(5): 273–274.

Corio P, Gadea R, Gutiérrez ML, Díaz C, Matilla S, Monereo B, Moreno V, Oros R, Piñeiro MA, Rubio F, Suárez J, Vidal P, Corté. Estrategia SEMERGEN, SEEDO y SEEN para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en Atención Primaria. *SEMERGEN*. 2007;33(9):463-5.

- Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol.* 1977 Mar;39(3):452-8.
- Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005 Jan;45(1):9-14.
- Raij L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006 Dec;8(12 Suppl 4):30-9.
- Rajendran B, Janakarajan VN. Circadian clock gene aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like polymorphisms are associated with seasonal affective disorder: An Indian family study. *Indian J Psychiatry.* 2016 Jan-Mar;58(1):57-60.
- Ramírez CM et al. MicroRNA 33 regulates glucose metabolism. *Mol Cell Biol.* 2013 (15):2891-902.
- Ramos-Arellano LE, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. CD36 haplotypes are associated with lipid profile in normal-weight subjects. *Lipids Health Dis.* 2013 Nov 5;12:167.
- Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Roman S. Sweet Taste Receptor TAS1R2 Polymorphism (Val191Val) Is Associated with a Higher Carbohydrate Intake and Hypertriglyceridemia among the Population of West Mexico. *Nutrients.* 2016 Feb 19;8(2):101.
- Rankinen T, Rice T, Teran-Garcia M, Rao DC, Bouchard C. FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb;18(2):322-6.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Apr;14(4):529-644.
- Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Jan;55(1):136-49.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res.* 1995 Jul-Aug;69(1-2):55-63.
- Reed DR, Zhu G, Breslin PA, Duke FF, Henders AK, Campbell MJ, Montgomery GW, Medland SE, Martin NG, Wright MJ. The perception of quinine taste intensity is associated with common genetic variants in a bitter receptor cluster on chromosome 12. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 1;19(21):4278-85.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ.* 2005 Jun 11;330(7504):1357.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.

Renström F, Shungin D, Johansson I; MAGIC Investigators., Florez JC, Hallmans G, Hu FB, Franks PW. Genetic predisposition to long-term nondiabetic deteriorations in glucose homeostasis: Ten-year follow-up of the GLACIER study. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):345-54.

Richter TA, Caicedo A, Roper SD. Sour taste stimuli evoke Ca²⁺ and pH responses in mouse taste cells. *J Physiol*. 2003 Mar 1;547(Pt 2):475-83.

Ridker PM, Paré G, Parker AN, Zee RY, Miletich JP, Chasman DI. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Feb;2(1):26-33.

Riggs N, Tewari A, Stigler M, Rodrigues L, Arora M, Khubchandani J, Simmons R, Pentz MA. Indian students' perspectives on obesity and school-based obesity prevention: a qualitative examination. *Health Promot Pract*. 2013 Nov;14(6):816-23.

Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996 Sep 13;273(5281):1516-7.

Robino A, Bevilacqua L, Pirastu N, Situlin R, Di Lenarda R, Gasparini P, Navarra CO. Polymorphisms in sweet taste genes (TAS1R2 and GLUT2), sweet liking, and dental caries prevalence in an adult Italian population. *Genes Nutr*. 2015 Sep;10(5):485.

Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1 Suppl):232S-7S.

Rodríguez-Monforte M, Sánchez E, Barrio F, Costa B, Flores-Mateo G. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2016 Sep 7.

Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Overweight and obesity among Spanish adults. *Nutr Hosp*. 2011 Mar-Apr;26(2):355-63.

Rolls ET. Understanding the mechanisms of food intake and obesity. *Obes Rev*. 2007 Mar;8 Suppl 1:67-72.

Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, Travier N, Besson H, Luan J, Wareham N, Rinaldi S, Couto E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Cottet V, Palli D, Agnoli C, Panico S, Tumino R, Vineis P, Agudo A, Rodriguez L, Sanchez MJ, Amiano P, Barricarte A,

Huerta JM, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Johansson I, Hellstrom V, Manjer J, Wirfält E, Uhre Jacobsen M, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Engeset D, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr*. 2009 Sep;139(9):1728-37.

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):666-78.

Rong R, Hanson RL, Ortiz D, Wiedrich C, Kobes S, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ. Association analysis of variation in/near FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, and CDKN2B with type 2 diabetes and related quantitative traits in Pima Indians. *Diabetes*. 2009 Feb;58(2):478-88.

Ronkainen J, Huusko TJ, Soininen R, Mondini E, Cinti F, Mäkelä KA, Kovalainen M, Herzig KH, Järvelin MR, Sebert S, Savolainen MJ, Salonurmi T. Fat mass- and obesity-associated gene Fto affects the dietary response in mouse white adipose tissue. *Sci Rep*. 2015 Mar 18;5:9233.

Ronkainen J, Mondini E, Cinti F, Cinti S, Sebért S, Savolainen MJ, Salonurmi T. Fto-Deficiency Affects the Gene and MicroRNA Expression Involved in Brown Adipogenesis and Browning of White Adipose Tissue in Mice. *Int J Mol Sci*. 2016 Nov 7;17(11).

Roper SD. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Arch*. 2007 Aug;454(5):759-76.

Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, Corella D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014 May 14;5(3):330S-6S.

Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1649S-56S.

Rosique-Esteban N, Díaz-López A, Martínez-González MA, Corella D, Goday A, Martínez JA, Romaguera D, Vioque J, Arós F, Garcia-Rios A, Tinahones F, Estruch R, Fernández-García JC, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Tur JA, Bueno-Cavanillas A, Vidal J, Delgado-Rodríguez M, Daimiel L, Vázquez C, Rubio MÁ, Ros E, Salas-Salvadó J; PREDIMED-PLUS investigators.. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors, sleep, and cardiometabolic risk factors at baseline in the PREDIMED-PLUS intervention trial: A cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 8;12(3):e0172253. doi: 10.1371/journal.pone.0172253.

Ross R, Freeman JA, Janssen I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev*. 2000;28:165-170.

Roswall N, Ångquist L, Ahluwalia TS, Romaguera D, Larsen SC, Østergaard JN, Halkjaer J, Vimalaswaran KS, Wareham NJ, Bendinelli B, Palli D, Boer JM, van der A DL, Boeing H, Loos RJ, Sørensen TI, Tjønneland A. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct;100(4):1188-97.

Rotllan N, Price N, Pati P, Goedeke L, Fernández-Hernando C. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:352-60.

Rotter I, Skonieczna-Żydecka K, Kosik-Bogacka D, Adler G, Rył A, Laszczyńska M. Relationships between FTO rs9939609, MC4R rs17782313, and PPAR γ rs1801282 polymorphisms and the occurrence of selected metabolic and hormonal disorders in middle-aged and elderly men - a preliminary study. *Clin Interv Aging*. 2016 Nov 23;11:1723-1732.

Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, Bosch FX, de Sanjosé S, Dillner J, Gram IT, Tjønneland A, Munk C, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15;135(2):453-66.

Ruan X, Ma L, Wang S, Lindpaintner K, Liu X, Wang B, Peng Z, Ma X, Cheng M, Zhang J, Liu L, Wang X. TAQIB and I405V polymorphisms of CETP are moderately associated with obesity risk in the Chinese adult population. *Acta Diabetol*. 2010 Sep;47(3):217-24.

Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric*. 2015 Feb;18(1):38-46.

Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol*. 2004 Nov;2(11):e377.

Rudkowska I. Fish oils for cardiovascular disease: Impact on diabetes. *Maturitas*. 2010 Sep;67(1):25-8.

Rufino-Rivas P, Redondo C, Viadero-Ubierna MT, Amigo T, González-Lamuño D, García-Fuentes M. Aversiones y preferencias alimentarias de los adolescentes de 14 a 18 años de edad, escolarizados en la ciudad de Santander *Nutr Hosp*. 2007;22(6):695-701.

Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 3;17(8).

Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2016 Oct 19.

Rutter GA, Chimienti F. SLC30A8 mutations in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Jan;58(1):31-6.

Ryan AS, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004 Jul;27(7):1699-705.

Sacerdote C, Guarrera S, Smith GD, Grioni S, Krogh V, Masala G, Mattiello A, Palli D, Panico S, Tumino R, Veglia F, Matullo G, Vineis P. Lactase persistence and bitter taste response: instrumental variables and mendelian randomization in epidemiologic studies of dietary factors and cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007 Sep 1;166(5):576-81.

Sáez Y, Vacas M, Santos M, Sáez JP, Freire AB, Molinero E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en un colectivo de mujeres adolescentes. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2011; 23(1):15-20.

Sáez-Almendros S, Obrador B, Bach-Faig A, Serra-Majem L. Environmental footprints of Mediterranean versus Western dietary patterns: beyond the health benefits of the Mediterranean diet. *Environ Health*. 2013 Dec 30;12:118.

Saha B, Bruneau JC, Kodys K, Szabo G. Alcohol-induced miR-27a regulates differentiation and M2 macrophage polarization of normal human monocytes. *J Immunol*. 2015 Apr 1;194(7):3079-87.

Saha B, Momen-Heravi F, Kodys K, Szabo G. MicroRNA Cargo of Extracellular Vesicles from Alcohol-exposed Monocytes Signals Naive Monocytes to Differentiate into M2 Macrophages. *J Biol Chem*. 2016 Jan 1;291(1):149-59.

Sailer C, Schmid V, Fritsche L, Gerter T, Machicao F, Niess A, Häring HU, Stefan N, Fritsche A, Heni M. FTO Genotype Interacts with Improvement in Aerobic Fitness on Body Weight Loss During Lifestyle Intervention. *Obes Facts*. 2016;9(3):174-81.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Aros F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E and for the PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabet Care*. 2011 Oct;34(1):14-9.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Jan 7;160(1):1-10.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr*. 2006 Nov;96 Suppl 2:S46-51. Review. Erratum in: *Br J Nutr*. 2008 Feb;99(2):447-8.

Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E; PREDIMED Investigators. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2008 May;62(5):651-9.

Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2016 Mar 9. pii: jn218487.

Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO.. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb 10;128(5):184-96.

Saldaña-Alvarez Y, Salas-Martínez MG, García-Ortiz H, Luckie-Duque A, García-Cárdenas G, Vicenteño-Ayala H, Cordova EJ, Esparza-Aguilar M, Contreras-Cubas C, Carnevale A, Chávez-Saldaña M, Orozco L. Gender-Dependent Association of FTO Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. *PLoS One*. 2016 Jan 4;11(1):e0145984.

Salem SD, Saif-Ali R, Ismail IS, Al-Hamodi Z, Muniandy S. Contribution of SLC30A8 variants to the risk of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2014 Jan 6;14:2.

Sánchez Socarrás V, Aguilar Martínez A. Hábitos alimentarios y conductas relacionadas con la salud en una población universitaria. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):449-457.

Sánchez-Barrera MB, Pérez M y Godoy JF. Patrones de actividad física en una muestra española. *Rev psicol del deporte*. 1995;51-71.

Sánchez-Moreno E. Capítulo 10: La investigación cualitativa en la investigación en salud. *Fundamentos y rigor científico*. Semergen. 2008;34(2):75-9.

Sánchez-Recalde A, González-Juanatey JR. Obesity and coronary artery disease. Complex or paradox association?. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2014 Apr;214(3):137-9.

Sánchez de Madariaga I, Ruiz Cantero MT. [Opportunity for the integration of the gender perspective in health research and innovation in Europe: COST Network genderSTE]. *Gac Sanit*. 2014 Sep-Oct;28(5):401-4.

Sandhofer A, Tatarczyk T, Laimer M, Ritsch A, Kaser S, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. The Taq1B-variant in the cholesteryl ester-transfer protein gene and the risk of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Apr;16(4):919-22.

Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e37.

Santesso N, Akl EA, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell D, Schünemann HJ. Effects of higher- versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Jul;66(7):780-8.

- Sarzani R, Salvi F, Bordicchia M, Pietrucci F, Caraceni D, Lancioni L, Dessí-Fulgheri P, Rappelli A. TCF7L2 alleles and metabolic syndrome in non-diabetic obese hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2008 May;22(5):373-5.
- Sathyan P, Golden HB, Miranda RC. Competing interactions between micro-RNAs determine neural progenitor survival and proliferation after ethanol exposure: evidence from an ex vivo model of the fetal cerebral cortical neuroepithelium. *J Neurosci*. 2007 Aug 8;27(32):8546-57.
- Saunders MA, Liang H, Li WH. Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Feb 27;104(9):3300-5.
- Sax K. The Association of Size Differences with Seed-Coat Pattern and Pigmentation in PHASEOLUS VULGARIS. *Genetics*. 1923 Nov;8(6):552-60.
- Sayed A, Šerý O, Plesnik J, Daoudi H, Rouabah A, Rouabah L, Khan NA. CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jun;39(6):920-4.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1709-17.
- Schembre SM, Cheng I, Wilkens LR, Albright CL, Marchand le L. Variations in bitter-taste receptor genes, dietary intake, and colorectal adenoma risk. *Nutr Cancer*. 2013;65(7):982-90.
- Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc*. 2008;3(6):1101-8.
- Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal*. 2000 Oct;12(9-10):583-94.
- Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverría I, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Gómez-Gracia E, Lahoz C, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011 Jun;141(6):1140-5.
- Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*. 2004 Dec;134(12):3355-61.
- Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*. 2007 Mar;18(3):149-60.
- Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*. 1999 May;144(1):199-209.

Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000 Sep;118(3):656-64.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014 Oct 15;135(8):1884-97.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2015 May;115(5):780-800.e5.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2013 Apr 15;12:48.

Sclafani A, Ackroff K, Abumrad NA. CD36 gene deletion reduces fat preference and intake but not post-oral fat conditioning in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Nov;293(5):R1823-32. Epub 2007 Sep 5.

Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Apr;32(4):658-62.

Seeley RJ, Sandoval DA. Neuroscience: weight loss through smoking. *Nature*. 2011 Jul 13;475(7355):176-7.

Sehgal A, Mignot E. Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell*. 2011 Jul 22;146(2):194-207.

Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19 Suppl 3:S1-4.

Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two "key issues" and other emerging factors. *Nutr Hosp*. 2013 Sep;28 Suppl 5:32-43.

Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr*. 2004 Oct;7(7):931-5.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006 Feb;64(2 Pt 2):S27-47.

Sethupathy P. Needles in the genetic haystack of lipid disorders: single nucleotide polymorphisms in the microRNA regulome. *J Lipid Res*. 2013 May;54(5):1168-73.

Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention

Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group.. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):229-41.

Shan Z, Bao W, Zhang Y, Rong Y, Wang X, Jin Y, Song Y, Yao P, Sun C, Hu FB, Liu L. Interactions between zinc transporter-8 gene (SLC30A8) and plasma zinc concentrations for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 May;63(5):1796-803.

Shang F, Li X, Jiang X. Coffee consumption and risk of the metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Apr;42(2):80-7.

Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015 May 15;115(10):1428-34.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):4-14.

Shea KL, Gavin KM, Melanson EL, Gibbons E, Stavros A, Wolfe P, Kittelson JM, Vondracek SF, Schwartz RS, Wierman ME, Kohrt WM. Body composition and bone mineral density after ovarian hormone suppression with or without estradiol treatment. *Menopause*. 2015 Oct;22(10):1045-52.

Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):165-70.

Shigemura N, Shirosaki S, Ohkuri T, Sanematsu K, Islam AA, Ogiwara Y, Kawai M, Yoshida R, Ninomiya Y. Variation in umami perception and in candidate genes for the umami receptor in mice and humans. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):764S-769S.

Shin JY, Kim JY, Kang HT, Han KH, Shim JY. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(4):416-25.

Siahpush M, Singh GK, Tibbits M, Pinard CA, Shaikh RA, Yaroch A. It is better to be a fat ex-smoker than a thin smoker: findings from the 1997-2004 National Health Interview Survey-National Death Index linkage study. *Tob Control*. 2014 Sep;23(5):395-402.

Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Waltering A, Hemkens LG, Semlitsch T, Pachler C, Strametz R, Horvath K. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD008274.

Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, Benetou V, Vasilopoulou E, Sánchez MJ, Chirilaque MD, Amiano P, Quirós JR, Ardanaz E, Buckland G, Masala G, Panico S, Grioni S, Sacerdote C, Tumino R, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, van Kranen HJ, Key TJ, Travis RC, Khaw KT, Wareham

NJ, Kaaks R, Lukanova A, Boeing H, Schütze M, Sonestedt E, Wirfält E, Sund M, Andersson A, Chajes V, Rinaldi S, Romieu I, Weiderpass E, Skeie G, Dagrun E, Tjønneland A, Halkjær J, Overvard K, Merritt MA, Cox D, Riboli E, Krogh V. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Apr 9;106(5).

Sieri S, Krogh V, Saieva C, Grobbee DE, Bergmann M, Rohrmann S, Tjønneland A, Ferrari P, Chloptsios Y, Dilis V, Jenab M, Linseisen J, Wallström P, Johansson I, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Welch AA, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Sacerdote C, Panico S, Parr CL, Braaten T, Olsen A, Jensen MK, Bingham S, Riboli E, Slimani N. Alcohol consumption patterns, diet and body weight in 10 European countries. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Nov;63 Suppl 4:S81-100.

Sierra JC, Jiménez-Navarro C, Martín-Ortiz JD. Calidad del sueño en estudiantes universitarios: importancia de la higiene del sueño. *Sal Mental.* 2002;25(6):35-43.

Sikorski C, Luppá M, Brähler E, König HH, Riedel-Heller SG. Obese children, adults and senior citizens in the eyes of the general public: results of a representative study on stigma and causation of obesity. *PLoS One.* 2012;7(10):e46924.

Sikorski C, Luppá M, Kaiser M, Glaesmer H, Schomerus G, König HH, Riedel-Heller SG. The stigma of obesity in the general public and its implications for public health - a systematic review. *BMC Public Health.* 2011 Aug 23;11:661.

Silander K, Alanne M, Kristiansson K, Saarela O, Ripatti S, Auro K, Karvanen J, Kulathinal S, Niemelä M, Ellonen P, Vartiainen E, Jousilahti P, Saarela J, Kuulasmaa K, Evans A, Perola M, Salomaa V, Peltonen L. Gender differences in genetic risk profiles for cardiovascular disease. *PLoS One.* 2008;3(10):e3615. doi: 10.1371/journal.pone.0003615. Epub 2008 Oct 31.

Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond).* 2010 Jan;34(1):29-40.

Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension.* 2004 Aug;44(2):127-33. Epub 2004 Jul 19.

Sivak M. Sleeping more as a way to lose weight. *Obes Rev.* 2006 Aug;7(3):295-6.

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, Pshzhetsky 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 Feb 22;445(7130):881-5.

Slattery ML, McDonald A, Bild DE, Caan BJ, Hilner JE, Jacobs DR Jr, Liu K. Associations of body fat and its distribution with dietary intake, physical activity, alcohol, and smoking in blacks and whites. *Am J Clin Nutr.* 1992 May;55(5):943-9.

- Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front Public Health*. 2015 Apr 28;3:69.
- Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE — a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2004;164:31-9.
- Smemo S, Tena JJ, Kim KH, Gamazon ER, Sakabe NJ, Gómez-Marín C, Aneas I, Credidio FL, Sobreira DR, Wasserman NF, Lee JH, Puviindran V, Tam D, Shen M, Son JE, Vakili NA, Sung HK, Naranjo S, Acemel RD, Manzanares M, Nagy A, Cox NJ, Hui CC, Gomez-Skarmeta JL, Nóbrega MA. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature*. 2014 Mar 20;507(7492):371-5.
- Smit LA, Mozaffarian D, Willett W. Review of fat and fatty acid requirements and criteria for developing dietary guidelines. *Ann Nutr Metab*. 2009;55(1-3):44-55.
- Smith GD, Lawlor DA, Timpson NJ, Baban J, Kiessling M, Day IN, Ebrahim S. Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes. *Eur J Hum Genet*. 2009 Mar;17(3):357-67. doi: 10.1038/ejhg.2008.156. Epub 2008 Sep 17.
- Snell EK, Adam EK, Duncan GJ. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev*. 2007 Jan-Feb;78(1):309-23.
- Sociedad Española de Hipertensión Sociedad Española de Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) [en línea]. 2005. [Consultado el 7 de Octubre 2016]. Disponible en: <http://www.seh.lilha.org/>.
- Sociedad Española De Nutrición Comunitaria (SENC). Piramide de la Alimentación Saludable. [en línea]. 2015. [Consultado el 22 de Diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/piramide-de-la-alimentacion-saludable-senc-2015>
- Sociedad Española de nutrición comunitaria (SENC). Guías alimentarias para la población española (SENC, diciembre 2016); la nueva pirámide de la alimentación saludable. *Nutr Hosp*. 2016; 33Suppl 8:1-48
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1189-96.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 11;337:a1344.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014 Dec;17(12):2769-82.

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.

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.

Song B, Yan G, Hao H, Yang B. rs11671784 G/A and rs895819 A/G polymorphisms inversely affect gastric cancer susceptibility and miR-27a expression in a Chinese population. *Med Sci Monit*. 2014 Nov 16;20:2318-26.

Song HM, Cho CH, Lee HJ, Moon JH, Kang SG, Yoon HK, Park YM, Kim L. Association of CLOCK, ARNTL, PER2, and GNB3 polymorphisms with diurnal preference in a Korean population. *Chronobiol Int*. 2016;33(10):1455-1463.

Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):831-6.

Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jun;87(6):1606-15.

Soriguer F1, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gorbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impairedglucoseregulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93.

Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr*. 2004 Aug;134(8 Suppl):2090S-2105S.

Speakman JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*. 2015 Mar;4(1):73-91.

Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5762-71 (a).

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1435-9.

Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004 Dec 7;141(11):846-50.

- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):531-43.
- Srivastava N, Achyut BR, Prakash J, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. Association of cholesteryl ester transfer protein (TaqIB) and apolipoprotein E (HhaI) gene variants with obesity. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jul;314(1-2):171-7.
- St-Onge MP, Keller KL, Heymsfield SB. Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. *Am J Clin Nutr*. 2003 Dec;78(6):1068-73.
- Stamenkovic JA, Olsson AH, Nagorny CL, Malmgren S, Dekker-Nitert M, Ling C, Mulder H. Regulation of core clock genes in human islets. *Metabolism*. 2012 Jul;61(7):978-85.
- Stang A, Moebus S, Möhlenkamp S, Erbel R, Jöckel KH; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent hypertension. *Hypertension*. 2008 Mar;51(3):e15-6.
- Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*. 2005 Oct;85(4):1131-58.
- Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016 Mar;77(2):185-98.
- Stolerman E.S., Manning A.K., McAteer J.B., Fox C.S., Dupuis J., Meigs J.B., Florez J.C. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia*. 2009;52:614–620.
- Stranger BE, Stahl EA, Raj T. Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics. *Genetics*. 2011 Feb;187(2):367-83.
- Stranges S, Cappuccio FP, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, Ferrie JE, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG. Cross-sectional versus prospective associations of sleep duration with changes in relative weight and body fat distribution: the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 1;167(3):321-9.
- Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986 Jan 23;314(4):193-8.
- Su X, Abumrad NA. Cellular fatty acid uptake: a pathway under construction. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Mar;20(2):72-7. doi: 10.1016/j.tem.2008.11.001. Epub 2009 Jan 29.
- Subasinghe AK, Arabshahi S, Busingye D, Evans RG, Walker KZ, Riddell MA, Thrift AG. Association between salt and hypertension in rural and urban populations of low to middle income countries: a systematic review and meta-analysis of population based studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):402-13.

Subdirección General de Estadística y Estudios, Secretaría General Técnica. Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Encuesta de hábitos deportivos en España. [en línea]. 2015. [Consultado el 3 de Octubre 2016]. Disponible en: http://www.mecd.gob.es/servicios-al-ciudadano-mecd/dms/mecd/servicios-al-ciudadano-mecd/estadisticas/deporte/ehd/Encuesta_de_Habitos_Deportivos_2015_Sintesis_de_Resultados.pdf

Suchecka W, Hartman M, Klimacka-Nawrot E, Stadnicki A, Błońska-Fajfrowska B. Salt taste perception in people above the age of 50. *Wiad Lek.* 2012;65(2):84-9.

Sulem P, Gudbjartsson DF, Geller F, Prokopenko I, Feenstra B, Aben KK, Franke B, den Heijer M, Kovacs P, Stumvoll M, Mägi R, Yanek LR, Becker LC, Boyd HA, Stacey SN, Walters GB, Jonasdottir A, Thorleifsson G, Holm H, Gudjonsson SA, Rafnar T, Björnsdottir G, Becker DM, Melbye M, Kong A, Tönjes A, Thorgeirsson T, Thorsteinsdottir U, Kiemenev LA, Stefansson K. Sequence variants at CYP1A1-CYP1A2 and AHR associate with coffee consumption. *Hum Mol Genet.* 2011 May 15;20(10):2071-7.

Sumegi K, Jaromi L, Magyari L, Kovesdi E, Duga B, Szalai R, Maasz A, Matyas P, Janicsek I, Melegh B. Functional variants of lipid level modifier MLXIPL, GCKR, GALNT2, CILP2, ANGPTL3 and TRIB1 genes in healthy Roma and Hungarian populations. *Pathol Oncol Res.* 2015 Jul;21(3):743-9.

Sun Q, Gu H, Zeng Y, Xia Y, Wang Y, Jing Y, Yang L, Wang B. Hsa-mir-27^a genetic variant contributes to gastric cancer susceptibility through affecting miR-27a and target gene expression. *Cancer Sci.* 2010 Oct;101(10):2241-7.

Sung JH, Kim SH, Yang WI, Kim WJ, Moon JY, Kim IJ, Cha DH, Cho SY, Kim JO, Kim KA, Kim OJ, Lim SW, Kim NK. miRNA polymorphisms (miR-146a, miR-149, miR-196a2 and miR-499) are associated with the risk of coronary artery disease. *Mol Med Rep.* 2016 Sep;14(3):2328-42.

Suter PM, Häslar E, Vetter W. Effects of alcohol on energy metabolism and body weight regulation: is alcohol a risk factor for obesity? *Nutr Rev.* 1997 May;55(5):157-71.

Suter PM, Schutz Y, Jequier E. The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. *N Engl J Med.* 1992 Apr 9;326(15):983-7.

Sviridov D, Nestel PJ. Genetic factors affecting HDL levels, structure, metabolism and function. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Apr;18(2):157-63.

Swithers SE, Davidson TL. A role for sweet taste: calorie predictive relations in energy regulation by rats. *Behav Neurosci.* 2008 Feb;122(1):161-73.

Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004 Dec;1(3):e62.

Takahara M, Shimomura I. Metabolic syndrome and lifestyle modification. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Dec;15(4):317-27.

Takahashi M, Haraguchi A, Tahara Y, Aoki N, Fukazawa M, Tanisawa K, Ito T, Nakaoka T, Higuchi M, Shibata S. Positive association between physical activity and PER3 expression in older adults. *Sci Rep.* 2017 Jan 3;7:39771.

Talmud PJ, Drenos F, Shah S, Shah T, Palmen J, Verzilli C, Gaunt TR, Pallas J, Lovering R, Li K, Casas JP, Sofat R, Kumari M, Rodriguez S, Johnson T, Newhouse SJ, Dominiczak A, Samani NJ, Caulfield M, Sever P, Stanton A, Shields DC, Padmanabhan S, Melander O, Hastie C, Delles C, Ebrahim S, Marmot MG, Smith GD, Lawlor DA, Munroe PB, Day IN, Kivimaki M, Whittaker J, Humphries SE, Hingorani AD; ASCOT investigators.; NORDIL investigators.; BRIGHT Consortium.. Gene-centric association signals for lipids and apolipoproteins identified via the HumanCVD BeadChip. *Am J Hum Genet.* 2009 Nov;85(5):628-42.

Tapocik JD, Ceniccola K, Mayo CL, Schwandt ML, Solomon M, Wang BD, Luu TV, Olender J, Harrigan T, Maynard TM, Elmer GI, Lee NH. MicroRNAs Are Involved in the Development of Morphine-Induced Analgesic Tolerance and Regulate Functionally Relevant Changes in Serpini1. *Front Mol Neurosci.* 2016 Mar 24;9:20.

Tare A, Lane JM, Cade BE, Grant SF, Chen TH, Punjabi NM, Lauderdale DS, Zee PC, Gharib SA, Gottlieb DJ, Scheer FA, Redline S, Saxena R. Sleep duration does not mediate or modify association of common genetic variants with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014 Feb;57(2):339-46.

Taverny G, Mimouni Y, LeDigarcher A, Chevalier P, Thijs L, Wright JM, Gueyffier F. Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death in hypertensive individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 10;3:CD011745.

Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care.* 2013 Apr;36(4):1047-55.

Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359-404.

Teare MD, Koref MF. Terminology, concepts, and models in genetic epidemiology. *Methods Mol Biol.* 2011;713:13-25.

Téllez A, Dehisy MJ, Jaime-Bernal L, García-Cadena CH. Prevalencia de Trastornos de Sueño en Relación con Factores Sociodemográficos y Depresión en Adultos Mayores de Monterrey, México. *Rev Colomb Psicología.* 2016;25(1):95-106.

Tepper BJ, Christensen CM, Cao J. Development of brief methods to classify individuals by PROP taster status. *Physiol Behav.* 2001 Jul;73(4):571-7.

Tepper BJ, Seldner AC. Sweet taste and intake of sweet foods in normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1999 Aug;70(2):277-84.

Tepper BJ, Williams TZ, Burgess JR, Antalis CJ, Mattes RD. Genetic variation in bitter taste and plasma markers of anti-oxidant status in college women. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 2:35-45. (a)

Tepper BJ. Nutritional implications of genetic taste variation: the role of PROP sensitivity and other taste phenotypes. *Annu Rev Nutr.* 2008;28:367-88.

Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism.* 1991 Jul;40(7):733-40.

The International HapMap Project Web site. 2016. Disponible en: <http://hapmap.org>

Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 21;99(6):451-62.

Thompson JF, Durham LK, Lira ME, Shear C, Milos PM. CETP polymorphisms associated with HDL cholesterol may differ from those associated with cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2005 Jul;181(1):45-53.

Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;(33):438-45.

Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Sulem P, Besenbacher S, Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Walters GB; TAG Consortium.; Oxford-GSK Consortium.; ENGAGE consortium., Furberg H, Sullivan PF, Marchini J, McCarthy MI, Steinthorsdottir V, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A common biological basis of obesity and nicotine addiction. *Transl Psychiatry.* 2013 Oct 1;3:e308.

Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, Styrkarsdottir U, Gretarsdottir S, Thorlacius S, Jonsdottir I, Jonsdottir T, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, Jonsson T, Jonsson F, Borch-Johnsen K, Hansen T, Andersen G, Jorgensen T, Lauritzen T, Aben KK, Verbeek AL, Roeleveld N, Kampman E, Yanek LR, Becker LC, Tryggvadottir L, Rafnar T, Becker DM, Gulcher J, Kiemeny LA, Pedersen O, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):18-24.

Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res.* 2016 Nov 22;60:32527.

Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, Corella D, Fitó M, Hu FB, Arós F, Gómez-Gracia E, Romaguera D, Ortega-Calvo M, Serra-Majem L, Pintó X, Schröder H, Basora J, Sorlí JV, Bulló M, Serra-Mir M, Martínez-González MA. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1752-60.

- Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M Jr, Radcliffe JL, Wander RC, Bagdade JD. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2288-93.
- Toraih EA, Fawzy MS, Mohammed EA, Hussein MH, El-Labban MM. MicroRNA-196a2 Biomarker and Targetome Network Analysis in Solid Tumors. *Mol Diagn Ther*. 2016 Dec;20(6):559-577.
- Torheim LE, Ferguson EL, Penrose K, Arimond M. Women in resource-poor settings are at risk of inadequate intakes of multiple micronutrients. *J Nutr*. 2010 Nov;140(11):2051S-8S.
- Tourlouki E, Matalas AL, Panagiotakos D. Dietary habits and cardiovascular disease risk in middle-aged and elderly populations: a review of evidence. *Clinical Interventions in Aging*. 2009; 4:319-330.
- Treesukosol Y, Smith KR, Spector AC. The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiol Behav*. 2011 Nov 30;105(1):14-26.
- Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015 Oct;40(10):971-9.
- Tremblay A, Wouters E, Wenker M, St-Pierre S, Bouchard C, Després JP. Alcohol and a high-fat diet: a combination favoring overfeeding. *Am J Clin Nutr*. 1995 Sep;62(3):639-44.
- Trento M, Broglio F, Riganti F, Basile M, Borgo E, Kucich C, Passera P, Tibaldi P, Tomellini M, Cavallo F, Ghigo E, Porta M. Sleep abnormalities in type 2 diabetes may be associated with glycemic control. *Acta Diabetol*. 2008 Dec;45(4):225-9.
- Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Bulló M, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Gea A, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Arós F, Fiol M, Ros E, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MA, Estruch R; PREDIMED Study Investigators. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population *Br J Nutr*. 2015 Apr;113 Suppl 2:S121-30.
- Treva T. Atlas of chronic obstructive pulmonary disease. 1st ed. Parthenon, 2004:119-23.
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 23;338:b2337.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599-608.
- Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Nov;82(5):935-40.

Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, Drumheller O, Reis SE. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010 Dec;33(12):1633-40.

Tune GS. Sleep and wakefulness in normal human adults. *Br Med J*. 1968 May 4;2(5600):269-71.

Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005 May 13;308(5724):1043-5.

Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice. *Science*. 2005 May 13; 308(5724): 1043–1045.

Uiterwaal CS, Verschuren WM, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké M, Geleijnse JM, Boshuizen HC, Peeters PH, Feskens EJ, Grobbee DE. Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):718-23.

Ulloa-Martínez M, Burguete-García AI, Murugesan S, Hoyo-Vadillo C, Cruz-Lopez M, García-Mena J. Expression of candidate genes associated with obesity in peripheral white blood cells of Mexican children. *Arch Med Sci*. 2016 Oct 1;12(5):968-976.

Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, Pepine CJ. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*. 2007 Oct;120(10):863-70.

Vadstrup ES, Petersen L, Sørensen TI, Grønbaek M. Waist circumference in relation to history of amount and type of alcohol: results from the Copenhagen City Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Feb;27(2):238-46.

Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale* 1947;30: 339-40.

Vainio H, Bianchini F, eds. International agency for cancer handbook of cancer prevention, vol 6. Weight control and physical activity. Lyon, IARC, 2002.

Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Muñoz S, Oyarce S, Muñoz K, Lagunas C. Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2746909.

Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *J Physiol Biochem*. 2015 Dec;71(4):855-60.

van der Kroef S, Noordam R, Deelen J, Akintola AA, Jansen SW, Postmus I, Wijnsman CA, Beekman M, Mooijaart SP, Slagboom PE, van Heemst D. Association between the rs7903146 Polymorphism in the TCF7L2 Gene and Parameters Derived with Continuous Glucose Monitoring in Individuals without Diabetes. *PLoS One*. 2016 Feb 25;11(2):e0149992.

van Leeuwen DM, van Agen E, Gottschalk RW, Vlietinck R, Gielen M, van Herwijnen MH, Maas LM, Kleinjans JC, van Delft JH. Cigarette smoke-induced differential gene expression in blood cells from monozygotic twin pairs. *Carcinogenesis*. 2007 Mar;28(3):691-7.

van Vliet-Ostapchouk JV, Snieder H, Lagou V. Gene-Lifestyle Interactions in Obesity. *Curr Nutr Rep*. 2012 Jun 26;1:184-196.

Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ*. 2015 Jul 1;93(7):446-56.

Varela-Moreiras G, Alguacil Merino LF, Alonso Aperte E, Aranceta Bartrina J, Avila Torres JM, Aznar Laín S, Belmonte Cortés S, Cabrerizo García L, Dal Re Saavedra MÁ, Delgado Rubio A, Garaulet Aza M, García Luna PP, et al. CONSENSUS DOCUMENT AND CONCLUSIONS - Obesity and sedentarism in the 21st century: what can be done and what must be done? *Nutr Hosp*. 2013 Sep;28 Suppl 5:1-12.

Varela-Moreiras G. La Dieta Mediterránea en la España actual. *Nutr Hosp*. 2014;30(Supl. 2):21-28.

Varo JJ, Martínez-González MA, Martínez JA. [Obesity prevalence in Europe]. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25 Suppl 1:103-8.

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-1686.

Vázquez-Cedeira M, Barcia-Sanjurjo I, Sanz-García M, Barcia R, Lazo PA. Differential inhibitor sensitivity between human kinases VRK1 and VRK2. *PLoS One*. 2011;6(8):e23235.

Veatch OJ, Keenan BT, Gehrman PR, Malow BA, Pack AI. Pleiotropic genetic effects influencing sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2017 Feb;16(2):158-170.

Vega G.L. Management of atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome: evolving rationale for combined drug therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:525-544.

Vegazo O, Banegas J, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. *Estudio Hispalipid*. *Med Clin*. 2006;127:331-4.

Vera F, Maldonado E, Navarro JF: Evaluación de la calidad de sueño en estudiantes universitarios mediante el cuestionario de Pittsburg. *Vigilia-Sueño*. 1999;11:31-32.

Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009 Apr;32(4):491-7.

Vickers KC, Remaley AT. HDL and cholesterol: life after the divorce? *J.Lipid Res*. 2014; 55:4Y12.

Vidarte-Claros J.A, Vélez-Álvarez C, Aduen-Angel J.I. Niveles de sedentarismo en población entre 18 y 60 años: Sincelejo (Colombia). *Salud*. 2015 Jan [; 31(1): 70-77.

Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, Huertas-Vázquez A, Saucedo-Villarreal N, López-Alarcón M, Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Gutiérrez-Aguilar R, Menjivar M, Coral-Vázquez R, Hernández-Stengele G, Vital-Reyes VS, Acuña-Alonzo V, Romero-Hidalgo S, Ruiz-Gómez DG, Riaño-Barros D, Herrera MF, Gómez-Pérez FJ, Froguel P, García-García E, Teresa Tusié-Luna M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Oct;16(10):2296-301.

Vimaleswaran KS, Bodhini D, Lakshmi Priya N, Ramya K, Anjana RM, Sudha V, Lovegrove JA, Kinra S, Mohan V, Radha V. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Jun 3;13:39.

Vink JM, Jansen R, Brooks A, Willemsen G, van Grootheest G, de Geus E, Smit JH, Penninx BW, Boomsma DI. Differential gene expression patterns between smokers and non-smokers: cause or consequence? *Addict Biol*. 2017 Mar;22(2):550-560.

Vioque J y Quiles J. Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana. Departamento de Salud Pública. Alicante 2003.

Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-25.

Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, Zeggini E, Huth C, Aulchenko YS, Thorleifsson G, McCulloch LJ, Ferreira T, Grallert H, Amin N, Wu G, Willer CJ, Raychaudhuri S, McCarrroll SA, Langenberg C, Hofmann OM, Dupuis J, Qi L, Segrè AV, van Hoek M, Navarro P, Ardlie K, Balkau B, Benediktsson R, Bennett AJ, Blagieva R, Boerwinkle E, Bonnycastle LL, Bengtsson Boström K, Bravenboer B, Bumpstead S, Burt NP, Charpentier G, Chines PS, Cornelis M, Couper DJ, Crawford G, Doney AS, Elliott KS, Elliott AL, Erdos MR, Fox CS, Franklin CS, Ganser M, Gieger C, Grarup N, Green T, Griffin S, Groves CJ, Guiducci C, Hadjadj S, Hassanali N, Herder C, Isomaa B, Jackson AU, Johnson PR, Jørgensen T, Kao WH, Klopp N, Kong A, Kraft P, Kuusisto J, Lauritzen T, Li M, Lieveise A, Lindgren CM, Lyssenko V, Marre M, Meitinger T, Midthjell K, Morken MA, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Payne F, Perry JR, Petersen AK, Platou C, Proença C, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner NW, Robertson NR, Rocheleau G, Roden M, Sampson MJ, Saxena R, Shields BM, Shrader P, Sigurdsson G, Sparsø T, Strassburger K, Stringham HM, Sun Q, Swift AJ, Thorand B, Tichet J, Tuomi T, van Dam RM, van Haften TW, van Herpt T, van Vliet-Ostapchouk JV, Walters GB, Weedon MN, Wijmenga C, Witteman J, Bergman RN, Cauchi S, Collins FS, Gloyn AL, Gyllenstein U, Hansen T, Hide WA, Hitman GA, Hofman A, Hunter DJ, Hveem K, Laakso M, Mohlke KL, Morris AD, Palmer CN, Pramstaller PP, Rudan I, Sijbrands E, Stein LD, Tuomilehto J, Uitterlinden A, Walker M, Wareham NJ, Watanabe RM, Abecasis GR, Boehm BO, Campbell H, Daly MJ, Hattersley AT, Hu FB, Meigs JB, Pankow JS, Pedersen O, Wichmann HE, Barroso I, Florez JC, Frayling TM, Groop L, Sladek R, Thorsteinsdottir U, Wilson JF, Illig T, Froguel P, van Duijn CM, Stefansson K, Altshuler D, Boehnke M, McCarthy MI; MAGIC investigators.; GIANT Consortium.. Twelve type 2 diabetes

- susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010 Jul;42(7):579-89.
- Völler H, Schmailzl KJ, Bjarnason-Wehrens B. Obesity and cardiovascular diseases-theoretical background and therapeutic consequences. *Z Kardiol.* 2004 Jul;93(7):503-13.
- Von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B. Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep—a cross-sectional study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 May;26(5):710-6.
- von Schantz M. Phenotypic effects of genetic variability in human clock genes on circadian and sleep parameters. *J Genet.* 2008 Dec;87(5):513-9.
- Votsi C, Toufexis C, Michailidou K, Antoniadou A, Skordis N, Karaolis M, Pattichis CS, Christodoulou K. Type 2 Diabetes Susceptibility in the Greek-Cypriot Population: Replication of Associations with TCF7L2, FTO, HHEX, SLC30A8 and IGF2BP2 Polymorphisms. *Genes (Basel).* 2017 Jan 6;8(1).
- Vrablik M, Ceska R, Adamkova V, Peasey A, Pikhart H, Kubinova R, Marmot M, Bobak M, Hubacek JA. MLXIPL variant in individuals with low and high triglyceridemia in white population in Central Europe. *Hum Genet.* 2008 Dec;124(5):553-5.
- Wagh K, Bhatia A, Alexe G, Reddy A, Ravikumar V, Seiler M, Boemo M, Yao M, Cronk L, Naqvi A, Ganesan S, Levine AJ, Bhanot G. Lactase persistence and lipid pathway selection in the Maasai. *PLoS One.* 2012;7(9):e44751. doi: 10.1371/journal.pone.0044751. Epub 2012 Sep 28.
- Wählén K, Sjölin 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 Mar;49(3):607-11.
- Wallström P, Sonestedt E, Hlebowicz J, Ericson U, Drake I, Persson M, et al. Dietary fiber and saturated fat intake associations with cardiovascular disease differ by sex in the Malmö Diet and Cancer Cohort: a prospective study. *PLoS One.* 2012; 7(2):e31637.
- Wändell PE, Carlsson AC. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden--a model explaining the diabetes epidemic worldwide today?. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Dec;106(3):e90-2.
- Wang C, Xue H, Wang Q, Hao Y, Li D, Gu D, Huang J. Effect of drinking on all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2014 May;23(5):373-81.
- Wang CY, Shie SS, Hsieh IC, Tsai ML, Wen MS. FTO modulates circadian rhythms and inhibits the CLOCK-BMAL1-induced transcription. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Aug 28;464(3):826-32.
- Wang MH, Li J, Yeung VS, Zee BC, Yu RH, Ho S, Waye MM. Four pairs of gene-gene interactions associated with increased risk for type 2 diabetes (CDKN2BAS-KCNJ11), obesity (SLC2A9-

IGF2BP2, FTO-APOA5), and hypertension (MC4R-IGF2BP2) in Chinese women. *Meta Gene*. 2014 May 21;2:384-91.

Wang Z, Neuburg D, Li C, Su L, Kim JY, Chen JC, Christiani DC. Global gene expression profiling in whole-blood samples from individuals exposed to metal fumes. *Environ Health Perspect*. 2005 Feb;113(2):233-41.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Alcohol and adiposity: effects of quantity and type of drink and time relation with meals. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Dec;29(12):1436-44.

Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, body weight, and weight gain in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1312-7.

Warodomwichit 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. (a)

Warodomwichit D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province M, An P, Lai CQ, Parnell LD, Borecki I, Ordovas JM. The monounsaturated fatty acid intake modulates the effect of ADIPOQ polymorphisms on obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Mar; 17(3): 510–517. (b)

Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep*. 2010 Feb;33(2):161-7.

Watts GF, Chan DC, Barrett PH, Martins IJ, Redgrave TG. Preliminary experience with a new stable isotope breath test for chylomicron remnant metabolism: A study in central obesity. *Clin. Sci. (Lond.)* 2001, 101, 683–690.

Webster RJ, Warrington NM, Beilby JP, Frayling TM, Palmer LJ. The longitudinal association of common susceptibility variants for type 2 diabetes and obesity with fasting glucose level and BMI. *BMC Med Genet*. 2010 Oct 8;11:140. doi: 10.1186/1471-2350-11-140.

Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Physician counseling about exercise. *JAMA*. 1999 Oct 27;282(16):1583-8.

Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med*. 1998 Aug;105(2):145-50.

Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA*. 2004;292:1188-94.

Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 15;169(8):963-8.

- Welle S, Tawil R, Thornton CA. Sex-related differences in gene expression in human skeletal muscle. *PLoS One*. 2008 Jan 2;3(1):e1385.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111-9.
- Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):612-7.
- Wenzel D, Souza JM, Souza SB. Prevalence of arterial hypertension in Young military personnel and associated factors. *Rev Saude Publica*. 2009 Oct;43(5):789-95.
- Westerlund L, Ray C, Roos E. Associations between sleeping habits and food consumption patterns among 10-11-year-old children in Finland. *Br J Nutr*. 2009 Nov;102(10):1531-7.
- Whissell-Buechy D, Wills C. Male and female correlations for taster (P.T.C.) phenotypes and rate of adolescent development. *Ann. Hum. Biol.* 1989. 16:131-46.
- Wijchers PJ, Festenstein RJ. Epigenetic regulation of autosomal gene expression by sex chromosomes. *Trends Genet*. 2011 Apr;27(4):132-40.
- Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med*. 2002;19:619-27.
- Wiley AS. Dairy and milk consumption and child growth: Is BMI involved? An analysis of NHANES 1999-2004. *Am J Hum Biol*. 2010 Jul-Aug;22(4):517-25.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, Heath SC, Timpson NJ, Najjar SS, Stringham HM, Strait J, Duren WL, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Albai G, Swift AJ, Morken MA, Narisu N, Bennett D, Parish S, Shen H, Galan P, Meneton P, Hercberg S, Zelenika D, Chen WM, Li Y, Scott LJ, Scheet PA, Sundvall J, Watanabe RM, Nagaraja R, Ebrahim S, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G, Shuldiner AR, Collins R, Bergman RN, Uda M, Tuomilehto J, Cao A, Collins FS, Lakatta E, Lathrop GM, Boehnke M, Schlessinger D, Mohlke KL, Abecasis GR. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008 Feb;40(2):161-9.
- Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med*. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:47S-59S
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.
- Williams CJ, Hu FB, Patel SR, Mantzoros CS. Sleep duration and snoring in relation to biomarkers of cardiovascular disease risk among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1233-40.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch*

Intern Med. 2002 Sep 9;162(16):1867-72.

Wilt TJ, Shaikat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010 Feb;(192):1-410.

Wing MR, Ziegler JM, Langefeld CD, Roh BH, Palmer ND, Mayer-Davis EJ, Rewers MJ, Haffner SM, Wagenknecht LE, Bowden DW. Analysis of FTO gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Sep;35(9):1173-82.

Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001;21:323-341.
Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA*. 2005 Nov 9;294(18):2330-5.

Winkler C, Bonifacio E, Grallert H, Henneberger L, Illig T, Ziegler AG. BMI at age 8 years is influenced by the type 2 diabetes susceptibility genes HHEX-IDE and CDKAL1. *Diabetes*. 2010 Aug;59(8):2063-7.

Wise, P.M., Hansen, J.L., Reed, D.R., and Breslin, P.A.). Twin study of the heritability of recognition thresholds for sour and salty taste. *Chem Senses* 2007;32:749-754.

Woods SC, Seeley RJ, Portre DJ, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*. 1998; 280:1378-1382.

Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Sep 4;104(36):14412-7.

Woschnagg H, Stöllberger C, Finsterer J. Loss of taste is loss of weight. *Lancet*. 2002 Mar 9;359(9309):891.

Wu Y, Li H, Loos RJ, Yu Z, Ye X, Chen L, Pan A, Hu FB, Lin X. Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2834-42.

Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol*. 2005 Feb;184(2):291-318.

Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45731.

Xia Q, Grant SF. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2013.

- Xiang AH, Azen SP, Raffel LJ, Tan S, Cheng LS, Diaz J, Toscano E, Henderson PC, Hodis HN, Hsueh WA, Rotter JI, Buchanan TA. Evidence for joint genetic control of insulin sensitivity and systolic blood pressure in hispanic families with a hypertensive proband. *Circulation*. 2001 Jan 2;103(1):78-83.
- Xiang L, Wu H, Pan A, Patel B, Xiang G, Qi L, Kaplan RC, Hu F, Wylie-Rosett J, Qi Q. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1162-70.
- Xiao Z, Guo B, Gong J, Tang Y, Shang J, Cheng Y, Xu H. Sex- and age-specific percentiles of body composition indices for Chinese adults using dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Nutr*. 2016 Jul 29.
- Xu Q, Song Y, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Day napping and short night sleeping are associated with higher risk of diabetes in older adults. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):78-83.
- Yackinous CA, Guinard JX. Relation between PROP (6-n-propylthiouracil) taster status, taste anatomy and dietary intake measures for young men and women. *Appetite*. 2002 Jun;38(3):201-9.
- Yamada M, Wong LF, Kodama K, Sasaki H, Shimaoka K, Yamakido M. Longitudinal trends in total serum cholesterol levels in a Japanese cohort, 1958–1986. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 425–34.
- Yamaguchi M, Uemura H, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Hamajima N, Hishida A, Suma S, Oze I, Nakamura K, Takashima N, Suzuki S, Ibusuki R, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H; Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Association between brain-muscle-ARNT-like protein-2 (BMAL2) gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in obese Japanese individuals: A cross-sectional analysis of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;110(3):301-8.
- Yamaoka M, Maeda N, Nakamura S, Kashine S, Nakagawa Y, Hiuge-Shimizu A, Okita K, Imagawa A, Matsuzawa Y, Matsubara K, Funahashi T, Shimomura I. A pilot investigation of visceral fat adiposity and gene expression profile in peripheral blood cells. *PLoS One*. 2012;7(10):e47377.
- Yamaoka M, Maeda N, Takayama Y, Sekimoto R, Tsushima Y, Matsuda K, Mori T, Inoue K, Nishizawa H, Tominaga M, Funahashi T, Shimomura I. Adipose hypothermia in obesity and its association with period homolog 1, insulin sensitivity, and inflammation in fat. *PLoS One*. 2014 Nov 14;9(11):e112813.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147-239.

Yang J, Loos RJ, Powell JE, Medland SE, Speliotes EK, Chasman DI, Rose LM, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Mägi R, Waite L, Smith AV, Yerges-Armstrong LM, Monda KL, Hadley D, Mahajan A, Li G, Kapur K, Vitart V, Huffman JE, Wang SR, Palmer C, Esko T, Fischer K, Zhao JH, Demirkan A, Isaacs A, Feitosa MF, Luan J, Heard-Costa NL, White C, Jackson AU, Preuss M, Ziegler A, Eriksson J, Kutalik Z, Frau F, Nolte IM, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Hottenga JJ, Jacobs KB, Verweij N, Goel A, Medina-Gomez C, Estrada K, Bragg-Gresham JL, Sanna S, Sidore C, Tyrer J, Teumer A, Prokopenko I, Mangino M, Lindgren CM, Assimes TL, Shuldiner AR, Hui J, Beilby JP, McArdle WL, Hall P, Haritunians T, Zgaga L, Kolcic I, Polasek O, Zemunik T, Oostra BA, Junttila MJ, Grönberg H, Schreiber S, Peters A, Hicks AA, Stephens J, Foad NS, Laitinen J, Pouta A, Kaakinen M, Willemsen G, Vink JM, Wild SH, Navis G, Asselbergs FW, Homuth G, John U, Iribarren C, Harris T, Launer L, Gudnason V, O'Connell JR, Boerwinkle E, Cadby G, Palmer LJ, James AL, Musk AW, Ingelsson E, Psaty BM, Beckmann JS, Waeber G, Vollenweider P, Hayward C, Wright AF, Rudan I, Groop LC, Metspalu A, Khaw KT, van Duijn CM, Borecki IB, Province MA, Wareham NJ, Tardif JC, Huikuri HV, Cupples LA, Atwood LD, Fox CS, Boehnke M, Collins FS, Mohlke KL, Erdmann J, Schunkert H, Hengstenberg C, Stark K, Lorentzon M, Ohlsson C, Cusi D, Staessen JA, Van der Klauw MM, Pramstaller PP, Kathiresan S, Jolley JD, Ripatti S, Jarvelin MR, de Geus EJ, Boomsma DI, Penninx B, Wilson JF, Campbell H, Chanock SJ, van der Harst P, Hamsten A, Watkins H, Hofman A, Witteman JC, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Zillikens MC, Kiemeny LA, Vermeulen SH, Abecasis GR, Schlessinger D, Schipf S, Stumvoll M, Tönjes A, Spector TD, North KE, Lettre G, McCarthy MI, Berndt SI, Heath AC, Madden PA, Nyholt DR, Montgomery GW, Martin NG, McKnight B, Strachan DP, Hill WG, Snieder H, Ridker PM, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Frayling TM, Hirschhorn JN, Goddard ME, Visscher PM. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012 Oct 11;490(7419):267-72.

Yang Y, Liu B, Xia W, Yan J, Liu HY, Hu L, Liu SM. FTO Genotype and Type 2 Diabetes Mellitus: Spatial Analysis and Meta-Analysis of 62 Case-Control Studies from Different Regions. *Genes (Basel)*. 2017 Feb 11;8(2).

Yang Z, Matsumoto A, Nakayama K, Jimbo EF, Kojima K, Nagata K, Iwamoto S, Yamagata T. Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain Dev*. 2016 Jan;38(1):91-9.

Ye D, Fei Y, Ling Q, Xu W, Zhang Z, Shu J, Li C, Dong F. Polymorphisms in TCF7L2 gene are associated with gestational diabetes mellitus in Chinese Han population. *Sci Rep*. 2016 Jul 28;6:30686.

Yeomans MR, Tepper BJ, Rietzschel J, Prescott J. Human hedonic responses to sweetness: role of taste genetics and anatomy. *Physiol Behav*. 2007 Jun 8;91(2-3):264-73.

Yeomans MR. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? *Physiol Behav*. 2010 Apr 26;100(1):82-9.

Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Sep;19(9):1755-60.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.

Zabena C, González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Torres-García A, Alvarez-Fernández-Represa J, Corbatón-Anchuelo A, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2009 Jan;19(1):87-95.

Zaina S, Lund G. Epigenetics: a tool to understand diet-related cardiovascular risk? *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2011;4(5):261-74.

Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):663-84.

Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson 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; 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 Jun 1;316(5829):1336-41.

Zeng ZL, Luo HY, Yang J, Wu WJ, Chen DL, Huang P, Xu RH. Overexpression of the circadian clock gene *Bmal1* increases sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 15;20(4):1042-52.

Zhang B, Gao Y, Li Y, Yang J, Zhao H. Sleep Deprivation Influences Circadian Gene Expression in the Lateral Habenula. *Behav Neurol*. 2016;2016:7919534.

Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, Kiely M. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013 Jul-Aug;19(4):376-90.

Zhang H, Sairam MR. Sex hormone imbalances and adipose tissue dysfunction impacting on metabolic syndrome; a paradigm for the discovery of novel adipokines. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Feb;17(2):89-97.

Zhang L, Ptáček LJ, Fu YH. Diversity of human clock genotypes and consequences. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:51-81.

Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jun;93(6):1212-9.

Zhao L, Kirkmeyer SV, Tepper BJ. A paper screening test to assess genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil. *Physiol Behav.* 2003 Apr;78(4-5):625-33.

Zhao Q, Gu D, Hixson JE, Liu DP, Rao DC, Jaquish CE, Kelly TN, Lu F, Ma J, Mu J, Shimmin LC, Chen J, Mei H, Hamm LL, He J; Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity Collaborative Research Group. Common variants in epithelial sodium channel genes contribute to salt sensitivity of blood pressure: The GenSalt study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011 Aug 1;4(4):375-80.

Zheng YL, Lian F, Shi Q, Zhang C, Chen YW, Zhou YH, He J. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health.* 2015 Aug 12;15:773.

Zhu M, Zhao S. Candidate gene identification approach: progress and challenges. *Int J Biol Sci* 2007; 3(7):420-427.

Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill JO, Kelley M, Khan NA. Obesity and the neurocognitive basis of food reward and the control of intake. *Adv Nutr.* 2015 Jul 15;6(4):474-86.

Zingg JM, Hasan ST, Nakagawa K, Canepa E, Ricciarelli R, Villacorta L, Azzi A, Meydani M. Modulation of cAMP levels by high-fat diet and curcumin and regulatory effects on CD36/FAT scavenger receptor/fatty acids transporter gene expression. *Biofactors.* 2017 Jan 2;43(1):42-53.

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;58:757-64.

Figura 1.1 Porcentaje de obesidad global en el mundo (OMS, 2008).	38
Figura 1.2 Tendencias de obesidad (definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²) en población adulta de Estados Unidos en los años 1990, 1996, y 2002. (Mensah GA et al, 2004).	39
Figura 1.3 Porcentaje de población con sobrepeso y obesidad en población adulta de 16 países de Europa. Los países están coloreados de acuerdo a la prevalencia de sobrepeso/obesidad (claro relativamente baja prevalencia; oscuro relativamente alta prevalencia) (Varo JJ et al 2002).	40
Figura 1.4 Distribución de la prevalencia de la obesidad por áreas geográficas y sexo. Estudio ENRICA (Gutiérrez-Fisac JL et al, 2012).	41
Figura 1.5 Representación del IMC por edad y sexo de acuerdo al estudio enKid.	42
Figura 1.6 Tendencia de obesidad infantil en algunos países de Europa (Formiguera X y Cantón A, 2004).	42
Figura 1.7 Evolución del sobrepeso y obesidad según las distintas Encuestas de Salud de la Comunidad Valenciana (Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, 2010).	43
Figura 1.8. Factores implicados en el desarrollo de la obesidad (González-Jiménez, 2011).	49
Figura 1.9 Tendencia de la proporción de diabetes en España (OMS, 2016).	52
Figura 1.10 Incidencia acumulada de diabetes. La incidencia de diabetes difiere significativamente entre los tres grupos ($P < 0,001$) (Mensah GA et al, 2004).	54
Figura 1.11 Relación entre la expansión del tejido adiposo y el incremento del estado proinflamatorio (Gómez-Ambrosi J et al, 2008).	61
Figura 1.12 Comorbilidades asociadas al sobrepeso y la obesidad (Kyrou I et al, 2014). ...	63
Figura 1.13 Relación en forma de J entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y la mortalidad (Kyrou I et al, 2014).	64

Figura 1.14 Proporción de mortalidad de las enfermedades no transmisibles en España (OMS, 2014).....	69
Figura 1.15 Riesgo de defunción según los diferentes IMC (Zalesin KC et al, 2008).	72
Figura 1.16 Beneficios de la pérdida de peso en el sistema cardiovascular (Poirier P et al, 2006).....	74
Figura 1.17 Interacción entre factores sensoriales y consumo de alimentos (Rolls ET, 2007).....	82
Figura 1.18 Mecanismos por los cuales el tabaquismo reduce el peso corporal (Harris KK et al, 2016).	90
Figura 1.19 Factores biológicos, culturales y medioambientales que influyen en la calidad del sueño (Knutson KL, 2012).	93
Figura 1.20 Posibles vías que vinculan el sueño inadecuado con la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión (Knutson KL, 2012).	98
Figura 1.21 Pirámide de la Alimentación Saludable SENC del 2015.	103
Figura 1.22 El plato para comer saludable. Harvard, 2016. “ <i>Derechos de autor © 2011 Universidad de Harvard. Para más información sobre El Plato para Comer Saludable, por favor visite la Fuente de Nutrición, Departamento de Nutrición, Escuela de Salud Pública de Harvard, http://www.thenutritionsource.org y Publicaciones de Salud de Harvard, http://health.harvard.edu.</i> ”	104
Figura 1.23 Pirámide de la Dieta Mediterránea actualizada. Fundación Dieta Mediterránea (Bach-Faig A et al, 2011).....	108
Figura 1.24. Factores que influyen en la salud (García-Bailo B et al, 2009).....	117
Figura 1.25 Cualidades del sabor, receptores de los sabores y ejemplos de estímulos naturales que son reconocidos por las papilas gustativas (Chaudhari N et al, 2010).....	119
Figura 1.26. Heterómero del receptor del sabor umami (Kurihara K et al, 2015).....	127
Figura 1.27 Influencia de diferentes factores en la selección de alimentos (García-Bailo B et al, 2009).	129
Figura 1.28 Ciclo circadiano. La regulación positiva de los genes de reloj Bmal1 y Clock estimula el promotor de los reguladores negativos Per1-3, Cry 1-2 y otros genes circadianos StAR, 3β-HSD, DBP, VEGF, Hexokinase y Wee-1 (Valenzuela FJ et al, 2016).	136
Figura 1.29 Representación del objetivo de estudio de la nutrigenética y la Nutrigenómica. Disponible en: http://www.biocorelabs.com/2016/06/19/nutrigenomica/	147

Figura 1.30 Factores de riesgo acumulados en el curso de la vida para enfermedades no transmisibles en relación al género y sexo. Modificado de Gendered Innovations Project.....	151
Figura 3.1 Captura de pantalla de la Web OBENUTIC mostrando las opciones para el procesamiento de datos.....	165
Figura 3.2. Plataforma OBENUTIC para la informatización de recuerdos de 24 horas.....	167
Figura 3.3 Representación de la realización del grupo de discusión en hombres (izquierda) y mujeres (derecha).....	171
Figura 3.4 Posición del individuo en el plano de Frankfurt (a) y en la posición de medida (b).....	173
Figura 3.5 Determinación del perímetro de la cintura (a) y la cadera (b).....	174
Figura 3.6 Material utilizado para la valoración de la composición corporal (báscula TANITA-BC-420-S).	175
Figura 3.7 Robot para la extracción de ADN automático, MagNa Pure Compact de Roche.....	191
Figura 3.8 Imagen del mecanismo de funcionamiento del sistema Taqman. Modificado de Taqman SNP Genotyping Assay Protocol.	193
Figura 3.9 Plataforma de 7900HT Fast Real-Time PCR (A). Gráfico proporcionado por el programa SDS 2.3 para la detección cuantitativa en la PCR (B) y para la detección cuantitativa de la discriminación alélica (C).....	194
Figura 3.10 Gráfico que nos permite conocer el genotipo de cada individuo facilitado por el software del sistema de detección Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR tras realizar el análisis de discriminación alélica. Según la fluorescencia que detecta agrupa las muestras en homocigoto para alelo X, heterocigoto (alelo X e Y) y homocigoto alelo Y. Los controles y las muestras donde no hay ADN los clasifica como indeterminados.	196
Figura 3.11 Nanofotómetro (NanoPhotometer [™]) (a) y Bioanalizador Agilent 2100 (b)....	199
Figura 3.12 Esquema que refleja la obtención de c-DNA. MM: Master Mix (High Capacity RNA to c-DNA) (1%), min: minutos.	200
Figura 3.13 Expresión génica del control endógeno (G) y el gen diana (T), PCR cuantitativa. Fuente: Applied Biosystems.	202
Figura 3.14 Esquema del protocolo del ensayo de expresión génica.	203
Figura 4.1 Distribución del nivel de estudios según grado de obesidad.....	214
Figura 4.2 Valoración de la calidad de sueño entre obesos y no obesos.	222
Figura 4.3 Diferencias en la grasa visceral según la calidad del sueño reportada en mujeres.	224

Figura 4.4 Promedio de consumo de grupos de alimentos consumidos semanalmente y diariamente. Patrón de alimentación de la población.	229
Figura 4.5 Diferencias en el consumo de grupos alimentos por edad.	232
Figura 4.6 Riesgo de obesidad (OR) asociado a la adherencia a la Dieta Mediterránea en la muestra estudiada tras ajustar por sexo y edad en el total de la población.	234
Figura 4.7 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PTC según sexo. P: valor P (T student) en la comparación de la percepción del sabor amargo (PTC) en hombres y mujeres. <i>D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.</i>	241
Figura 4.8 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PTC según sexo. P: valor P (T student) en la comparación de la percepción del sabor amargo (PTC) en hombres y mujeres. <i>D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.</i>	242
Figura 4.9 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PROP según el IMC. P: valor P en la comparación de la percepción del sabor amargo (PROP) entre individuos con diferente IMC. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de percepción del sabor amargo y el IMC.....	243
Figura 4.10 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de PROP según la edad. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de PROP (sabor amargo). Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de percepción del sabor amargo. <i>D1: 5,6 mM; D2: 1,8 mM; D3: 0,56 mM; D4: 0,18 mM; D5: 0,0056 mM.</i>	243
Figura 4.11 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa según sexo. P: valor P (T student) en la comparación de la percepción del sabor dulce en hombres y mujeres. <i>D1: 400 mM; D2: 300 mM; D3: 200 mM; D4: 150 mM; D5: 100 mM.</i>	248
Figura 4.12 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa según la edad. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa (sabor dulce). Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según el grado de percepción del sabor dulce. <i>D1: 400 mM; D2: 300 mM; D3: 200 mM; D4: 150 mM; D5: 100 mM.</i>	249
Figura 4.13 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de sacarosa según sexo. P: valor P (Tstudent) en la comparación de la percepción del sabor dulce en hombres y mujeres.....	252
Figura 4.14 Diferencias en la media de percepción del sabor salado según el IMC. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de cloruro sódico (sabor salado).....	253

Figura 4.15 Diferencias en la percepción del sabor ácido según sexo. D1: 34 mM; D2: 17 mM; D3: 10 mM; D4: 5 mM; D5: 1 mM.....	256
Figura 4.16 Diferencias en la percepción de diferentes concentraciones de glutamato según la edad. P: valor P en la comparación de las variables estudiadas entre la percepción de diferentes concentraciones de glutamato (sabor umami). D1: 200 mM; D2: 100 mM; D3: 75 mM; D4: 50 mM; D5: 25 Mm.	260
Figura 4.17 Riesgo de obesidad (OR) asociado al rs713598 del gen TAS2R38 en la muestra estudiada tras ajustar por sexo, edad, y sedentarismo en la población total y según el sexo.....	268
Figura 4.18 Consumo de alimentos grasos en mujeres según el polimorfismo rs1761667 del gen CD36.....	276
Figura 4.19 Diferencias en el consumo de café en el polimorfismo rs2472297 en la población total y por sexos.....	280
Figura 4.20. Interacción entre el consumo de café, presión arterial sistólica y polimorfismo rs2472297.....	281
Figura 4.21 Diferencias de consumo de lácteos según el polimorfismo rs4988235 del gen LCT.....	282
Figura 4.22 Diferencias en el porcentaje referido de calidad del sueño según los genotipos del polimorfismo rs4580704.....	288
Figura 4.23 Media de la concentración plasmática de glucosa para el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK según la ingesta de AGM.....	290
Figura 4.24 Media de concentración de glucosa en diferentes grados de calidad del sueño según el genotipo del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1. (P interac: 0,869).....	294
Figura 4.25 Diferencias en el porcentaje referido de calidad del sueño según los genotipos del polimorfismo rs10830963.....	295
Figura 4.26 Diferencias de los valores de IMC del polimorfismo rs9939609 según el consumo de café.....	302
Figura 4.27 Media de peso entre individuos fumadores y no fumadores según el genotipo del polimorfismo rs4580704 en la población estudiada. P: p-valor de comparación de medias mediante una prueba T Student.....	320
Figura 4.28 Valores de las medias de IMC para el modelo de interacción del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK y el hábito tabáquico. Valores de P estimado para la variable IMC, ajustado por sexo, edad y sedentarismo en la comparación de los genotipos.....	321
Figura 4.29 Diferencias de medias del peso entre individuos sedentarios y no sedentarios según el genotipo del polimorfismo rs3812316 en la población estudiada. P: p-valor de comparación de medias mediante una prueba T Student.....	322

Figura 4.30 Valor de las medias de la concentración de c-HDL (izquierda) y c-LDL (derecha) para el modelo de interacción del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de colesterol HDL y TG en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.	323
Figura 4.31 Valor de las medias del perímetro de la cintura para el modelo de interacción del polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 y la calidad del sueño. Valores de P estimado para la variable perímetro de la cintura en la comparación de los genotipos.....	324
Figura 4.32 Valor de las medias de la concentración del c-HDL para el modelo de interacción del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL y la calidad del sueño. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de c-HDL en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.	325
Figura 4.33 Valor de las medias de la concentración de glucosa para el modelo de interacción del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y la calidad del sueño. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de glucosa en la comparación de los genotipos.....	326
Figura 4.34 Diferencias de medias del peso entre individuos sedentarios y no sedentarios según el genotipo del polimorfismo rs35874116 en la población estudiada. P: p-valor de comparación de medias mediante una prueba ANOVA.....	327
Figura 4.35 Valor de las medias de la concentración de colesterol total para el modelo de interacción del rs708272 del gen CETP y ADM. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de colesterol total en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.	328
Figura 4.36 Valor de las medias de la concentración de c-HDL (izquierda) y c-LDL (derecha) para el modelo de interacción del polimorfismo rs708272 del gen CETP y ADM. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de colesterol total en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.	329
Figura 4.37 Valor de las medias de la concentración de glucosa para el modelo de interacción del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8 y adherencia a la DM. Valores de P estimado para la variable concentración plasmática de glucosa en la comparación de los genotipos tras ajustar por edad y sexo.....	330
Figura 4.38 Valor medio del peso corporal (kg) según el genotipo de los polimorfismos rs993609 del gen FTO y rs7903146 del gen TCF7L2 en la población estudiada.....	331
Figura 4.39 Valor medio del perímetro de la cintura (cm) según el genotipo de los polimorfismos rs993609 del gen FTO y rs1982350 del gen BMAL1 en la población estudiada.	332

- Figura 4.40 Valor medio de la concentración de glucosa (mg/dl) según el genotipo de los polimorfismos rs993609 del gen FTO y rs3802177 del gen SLC30A8 en la población estudiada. 333
- Figura 4.41 Asociación entre el agregado de puntuación genética del rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1 y el nivel de glucosa, representada por el valor de la media. Barras de error: Error estándar d de la media. 0 puntos (no alelos de riesgo), 1 punto (1 variante de riesgo de CLOCK o BMAL1), 2 puntos (2 variantes alélicas), 3 puntos (3 variantes alélicas) y 4 puntos (4 variantes alélicas). P¹: P valor para la comparación de medias. P²: ajustado por edad, sexo, sedentarismo, ADM y tratamiento farmacológico. . 334
- Figura 4.42 Asociación entre el agregado de puntuación genética del rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R y el IMC, representado por el valor de la media. Barras de error: Error estándar d de la media. 0 puntos (no alelos de riesgo), 1 punto (1 variante de riesgo de CLOCK o BMAL1), 2 puntos (2 variantes alélicas), 3 puntos (3 variantes alélicas) y 4 puntos (4 variantes alélicas). P¹: P valor para la comparación de medias. P²: ajustado por edad, sexo, sedentarismo y ADM. 336
- Figura 4.43 Diferencias de valores de expresión relativa de los genes CD36 y VRK2 según la calidad de sueño manifestada. 343
- Figura 4.44 Diferencias en el nivel de expresión relativa del gen PER1 según el nivel de obesidad central (circunferencia de la cintura) en la población total, por sexo y por edad. 344
- Figura 4.45 Diferencias en los valores de expresión relativa (UR) de los genes de interés en diabéticos y no diabéticos. 345
- Figura 4.46 Diferencias en el nivel de expresión relativa según el polimorfismo rs1761667 del gen CD36 en la población total y por sexo. El valor de P de estas diferencias es representado por el color correspondiente. Entre corchetes se muestra el valor de P de las diferencias de expresión entre hombres y mujeres. 346
- Figura 4.47 Cambios en el número de veces de la expresión (fold change) de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2 en la población total y según los grupos de variación de peso tras un periodo de tiempo de 6 meses desde la visita basal. P: valor P significativo ($p < 0,05$) calculado para el ln del fold change, mostrando las diferencias de expresión entre los grupos de variación de peso. En línea discontinua se marca el valor de fold change a nivel basal. Prueba de modelo lineal de muestras repetidas ajustada por edad y sexo. Prueba t-Student para la diferencia entre grupos. 348
- Figura 4.48 Media de las diferencias en la variación de los parámetros estudiados en los individuos con alta y baja expresión de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2. P*: valor P calculado para la diferencia de medias mediante una prueba T-Student. Los valores de P de cada parámetro están representados en su color correspondiente. 352

Figura 4.49 Diferencias en el cambio del nivel de expresión del gen CD36 en el polimorfismo rs1761667 del gen CD36.	354
Figura 4.50 Diferencias de consumo medio de alcohol (g/día) por genotipos del polimorfismo pre-miR-27a rs895819. *: Valor p obtenido tras ajustar por variables de confusión (edad, sexo, DMT2, HTA, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, actividad física e ingesta total de energía).....	360
Figura 4.51 Diferencias de consumo medio de AGP (g/día) por genotipos del polimorfismo rs2292832 en miRNA-149.....	365
Figura 4.52 Diferencias en el perímetro de la cintura según el polimorfismo rs11614913 en miRNA 196a2.....	366

Tabla 1.1 Criterios para definir la obesidad según la OMS en función del IMC (OMS, 1998).....	33
Tabla 1.2 Criterios para clasificar el sobrepeso y la obesidad según la SEEDO en función del IMC (Consenso SEEDO, 2007).....	34
Tabla 1.3 Valores de riesgo del perímetro de la cintura por sexos según los criterios de la ATP III y de la IDF.....	35
Tabla 1.4 Prevalencia de obesidad en población adulta española, 1987-2012 (INE, 2012).....	41
Tabla 1.5 Principales mutaciones monogénicas. (Alburquerque D et al, 2015).....	48
Tabla 1.6 Etiología de la obesidad. Modificado de Bray GA. (Mensah G et al, 2004).	50
Tabla 1.7 Funciones de las adipocinas segregadas por el tejido adiposo (Lee H, 2013). ↑: increase, ↓: decrease.	62
Tabla 1.8 Definiciones del síndrome metabólico propuesta por la OMS, el ATP-III y la IDF (García-Zaldivar J y Alemán-Soriano JI, 2014).....	65
Tabla 1.9 Valores de perímetro de la cintura en los distintos grupos étnicos según la IDF (Kyrou I et al, 2014).	66
Tabla 1.10 Hormonas relacionadas con la regulación del apetito (Neary NM et al, 2004; Wynne K et al, 2005; Kola B et al, 2008; Lancha A et al, 2012). Δ: activar, X: inhibir, Glu: glucosa.	84
Tabla 3.1 Correlación entre la energía y macronutrientes según la estimación obtenida en los cuestionarios CFCA y recuerdo 24 horas.....	168
Tabla 3.2 Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea (Schröder H et al, 2011).	169
Tabla 3.3 Disoluciones y símbolos utilizados para el sabor amargo.	178
Tabla 3.4 Disoluciones utilizadas para el sabor dulce, salado, ácido y umami.	179
Tabla 3.5 Clasificación de los individuos según el consumo de alcohol.....	185
Tabla 3.6 Referencias de los ensayos de Applied Biosystems para cada polimorfismo genotipado.	194

Tabla 3.7 Condiciones para la amplificación estándar en la plataforma Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR.	195
Tabla 4.1 Características antropométricas, composición corporal, bioquímicas y de tensión arterial de la población de estudio con relación a la obesidad.....	210
Tabla 4.2 Características sociodemográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas de la muestra estudiada.	211
Tabla 4.3 Características clínicas de la población total y por sexo.	212
Tabla 4.4 Características antropométricas, composición corporal, bioquímicas y de tensión arterial de la población de estudio.	213
Tabla 4.5 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y tensión arterial en sedentarios y no sedentarios.....	215
Tabla 4.6 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles plasmáticos bioquímicos y tensión arterial entre fumadores y no fumadores.	218
Tabla 4.7 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, bioquímicos y tensión arterial según la duración del sueño.	220
Tabla 4.8 Parámetros estadísticamente significativos en hombres según la duración del sueño habitual.	221
Tabla 4.9 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, bioquímicos y tensión arterial y la calidad del sueño nocturno.	223
Tabla 4.10. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre semana en la población total, por sexo y obesidad.	226
Tabla 4.11 Promedio del consumo de macronutrientes en la población total y de acuerdo al sexo y a la presencia de obesidad.	228
Tabla 4.12 Consumo promedio en el total de la población y por sexo de los distintos grupos de alimentos.	230
Tabla 4.13 Consumo promedio en el total de la población y por sexo de los distintos grupos de alimentos.	231
Tabla 4.14 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre individuos que consumen una dieta con elevado o bajo grado de adherencia a la DM en la muestra de estudio.	235
Tabla 4.15 Diferencias en las preferencias alimentarias y de sabores en la población total y por sexo.	236
Tabla 4.16 Diferencias en las preferencias alimentarias y de sabores en la población total y en función de la obesidad.	237
Tabla 4.17 Diferencias entre parámetros antropométricos, composición corporal y bioquímicos según al grado de preferencias de aceite de oliva.	238

Tabla 4.18	Diferencias entre parámetros antropométricos, composición corporal y bioquímicos según al grado de preferencias de embutidos.	238
Tabla 4.19	Diferencias entre parámetros antropométricos, composición corporal y bioquímicos según al grado de preferencias de carnes rojas.	239
Tabla 4.20	Correlaciones entre la percepción del sabor amargo (PTC y PROP), dulce, salado, cítrico y umami en el total de la población.	239
Tabla 4.21	Correlaciones entre la percepción del sabor amargo (PTC y PROP), dulce, salado, cítrico y umami en obesos y no obesos.	240
Tabla 4.22	Correlaciones entre la percepción del sabor amargo (PTC y PROP), dulce, salado, cítrico y umami en hombres y no mujeres.	240
Tabla 4.23	Prevalencia de la percepción del sabor amargo (PTC y PROP) según concentraciones.	241
Tabla 4.24	Consumo de alimentos por semana en función de la categorización de la percepción del sabor amargo para PTC y PROP en la población estudiada. ...	245
Tabla 4.25	Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial según grado de percepción del sabor amargo.	247
Tabla 4.26	Prevalencia de la percepción del sabor dulce según concentraciones.	248
Tabla 4.27	Prevalencia de la percepción del sabor salado según concentraciones.	251
Tabla 4.28	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre individuos con diferente grado de percepción al sabor salado en la muestra de estudio.	255
Tabla 4.29	Prevalencia de la percepción del sabor ácido según concentraciones.	256
Tabla 4.30	Diferencias en variables cardiometabólicas según la percepción del sabor cítrico.	258
Tabla 4.31	Prevalencia de la percepción del sabor ácido según concentraciones.	259
Tabla 4.32	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre individuos con diferente grado de percepción al sabor umami en la muestra de estudio.	261
Tabla 4.33	Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes receptores del sabor en población general y por sexos.	263
Tabla 4.34	Puntuación obtenida en el test de sabor amargo en función de los diferentes genotipos del rs713598 del gen TAS2R38.	264
Tabla 4.35	Puntuación obtenida en el test de sabor dulce en función de los diferentes genotipos del rs713598 del gen TAS2R38.	265
Tabla 4.36	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs713598 en el gen TAS2R38.	267

Tabla 4.37 Puntuación obtenida en el test de sabor dulce en función de los diferentes genotipos del rs35874116 del gen TAS1R2.	268
Tabla 4.38 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs35874116 en el gen TAS1R2.	271
Tabla 4.39 Puntuación obtenida en el test de sabor dulce en función de los diferentes genotipos del rs239345 del gen TAS1R2.	272
Tabla 4.40 Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs239345 en el gen SCNN1B.	274
Tabla 4.41 Valores de porcentaje de individuos según los genotipos del polimorfismo rs1761667 en función del sexo y la obesidad.	275
Tabla 4.42 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs1761667 en el gen CD36.	277
Tabla 4.43 Análisis del riesgo de DMT2 según el genotipo del polimorfismo rs1761667 del gen CD36 en hombres.	278
Tabla 4.44 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes relacionados con el consumo de alimentos en población general y por sexos.	279
Tabla 4.45 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs4988235 del gen LCT.	284
Tabla 4.46 Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes reguladores del ritmo circadiano en población general y por sexos.	286
Tabla 4.47 Diferencias en el hábito del sueño según el polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK.	287
Tabla 4.48 Parámetros antropométricos, composición corporal, variables bioquímicas y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK.	289
Tabla 4.49 Diferencias en el hábito del sueño según el polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1.	291
Tabla 4.50 Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles sanguíneos bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs1982350 del gen BMAL1.	293
Tabla 4.51 Diferencias en el hábito del sueño según el polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B.	294
Tabla 4.52 Diferencias en la calidad del sueño en el polimorfismo rs10830963 según la obesidad.	295

Tabla 4.53	Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial según los genotipos del polimorfismo rs10830963 del gen MNTR1B.....	297
Tabla 4.54	Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes reguladores del ritmo circadiano en población general y por sexos.	299
Tabla 4.55	Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs9939609 del gen FTO.	300
Tabla 4.56	Análisis del riesgo de obesidad según el genotipo del polimorfismo rs9939609 del gen FTO en sedentarios.	301
Tabla 4.57	Parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R.....	304
Tabla 4.58	Análisis del riesgo de obesidad según el genotipo del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R.....	305
Tabla 4.59	Frecuencia genotípica, distribución alélica y equilibrio de HW en genes reguladores del ritmo circadiano en población general y por sexos.	307
Tabla 4.60	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs3802177 del gen SLC30A8.	308
Tabla 4.61	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2.....	311
Tabla 4.62	Análisis del riesgo de DMT2 según el genotipo del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2.....	312
Tabla 4.63	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL.....	314
Tabla 4.64	Análisis del riesgo de hipercolesterolemia según el genotipo del polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL en mujeres.....	315
Tabla 4.65	Prevalencia de individuos con alta adherencia a la Dieta Mediterránea según el polimorfismo rs3812316 del gen MLXIPL en población total y por sexo.	316
Tabla 4.66	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los genotipos del polimorfismo rs708272 del gen CETP.....	317
Tabla 4.67	Análisis del riesgo de hipercolesterolemia según el genotipo del polimorfismo rs708272 del gen CETP.	318

Tabla 4.68	Riesgo de obesidad asociado al polimorfismo rs4580704 del gen CLOCK en hombres fumadores y no fumadores en la población estudiada.....	321
Tabla 4.69	Diferencias en la concentración de colesterol total, c-LDL y c-HDL en el polimorfismo rs708272 según la adherencia a la Dieta Mediterránea.....	328
Tabla 4.70	Prevalencia de DMT2 según el agregado de puntuación genética del rs4580704 del gen CLOCK y el rs1982350 del gen BMAL1.....	335
Tabla 4.71	Asociación entre la puntuación combinada de los polimorfismos rs9939609 del gen FTO y el rs17782313 del gen MC4R y la obesidad.....	336
Tabla 4.72	Diferencias en parámetros antropométricos, composición corporal, niveles bioquímicos y presión arterial entre los grupos del estudio longitudinal a nivel basal.....	339
Tabla 4.73	Medidas de cambios en parámetros antropométricos, de composición corporal, bioquímicas y TA desde la visita basal hasta los 6 meses del estudio longitudinal según los diferentes grupos.....	340
Tabla 4.74	Diferencias en el nivel de expresión relativa en el total de la población y entre hombres y mujeres.....	341
Tabla 4.75	Diferencias en la expresión relativa según el hábito tabáquico actual o del pasado de los participantes.....	342
Tabla 4.76	Correlaciones del cambio de expresión entre los genes de interés.....	349
Tabla 4.77	Correlaciones entre la variación en la expresión de los genes CLOCK, PER1, CD36, FTO y VRK2, y los parámetros antropométricos, composición corporal y TA tras la temporalidad.....	350
Tabla 4.78	Características antropométricas y bioquímicas de la población PREDIMED y comparación por sexos.....	355
Tabla 4.79	Características demográficas, clínicas y de estilo de vida de los participantes del estudio PREDIMED al inicio del estudio según el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 (A> G).....	357
Tabla 4.80	Asociación del polimorfismo rs895819 en pre-miR-27a (A> G) con el consumo total de alcohol y bebidas alcohólicas en toda la población de estudio.....	359
Tabla 4.81	Asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 A> G y el nivel de consumo de alcohol en el total de la población y estratificada por sexo.....	361
Tabla 4.82	Asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 y el riesgo de tener una gran ingesta de alcohol en toda la población y por sexos.....	362
Tabla 4.83	Análisis de la asociación entre el polimorfismo pre-miR-27a-rs895819 (A> G) y el riesgo de mayor ingesta de alcohol.....	364
Tabla 4.84	Prevalencia de polimorfismos microRNAS.....	365