UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Valoración e influencia a la adherencia a la dieta mediterránea por polimorfismos asociados a la nutrigenética y el ejercicio físico en una población sana de la Comunidad de Madrid

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Khaoula Zekri

Directores

Antonio López Farré
José Javier Zamorano León

Madrid

© Khaoula Zekri, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Valoración e influencia a la adherencia a la dieta mediterránea por polimorfismos asociados a la nutrigenética y el ejercicio físico en una población sana de la Comunidad de Madrid.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Khaoula Zekri

DIRECTORES

Antonio López Farré y José Javier Zamorano León

Dedico esta tesis a mis padres.

"La fuerza no viene de la capacidad física. Viene de una voluntad indomable."

Mahatma Gandhi

Agradecimientos

Ha sido un largo recorrido hasta llegar a esta tesis doctoral, por eso no podía dejar pasar la oportunidad de agradecer a todas esas personas que, de una manera u otra han contribuido a alentarme a seguir este camino.

Al Dr. Antonio José López Farré por su entrega y dedicación en la dirección de esta tesis. Agradecerle, también, la gran oportunidad que me ha dado de poder pertenecer a su grupo de investigación.

Al Dr. José Javier Zamorano León por su tiempo y sus consejos en la realización de este trabajo de tesis.

Al Dr. Antonio Segura Fragoso por su ayuda en el análisis de los datos de esta tesis.

A Begoña Larrea por su tiempo y ayuda en todas las cuestiones administrativas y de organización de este trabajo de tesis.

A mis padres, por su amor, por su entrega y por apoyarme en todo momento y permitirme perseguir mis sueños.

A mi hermana Chaimae por su paciencia y consejos y por ser mi confidente y a mi hermano Anouar por su cariño y su apoyo constante.

A mis sobrinos por sacarme siempre una sonrisa con sus ocurrencias.

A Youssef por su apoyo incondicional, por su paciencia y por animarme a seguir adelante y acompañarme en este camino.

A mi tío Mounir por sus consejos para la elaboración de esta tesis y por ser un ejemplo para mí de lucha y esfuerzo.

A toda mi familia por su apoyo constante.

A mis amigas Rafif, Paula, Janira, Elena y Tatiana por su apoyo y sus ánimos.

A mis compañeros de laboratorio por su ayuda y apoyo en todo momento.

Al proyecto GenObIA (S2017/BMD-3773) de la Comunidad de Madrid (apoyado por fondos de la Comunidad de Madrid y por fondos los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER) de la Unión Europea) por su ayuda, apoyo y colaboración en esta tesis doctoral.

INDICE

Índice

GLOSARIO 15
RESUMEN 21
INTRODUCCIÓN 33
1. Características generales de la dieta mediterránea. 35
2. Componentes de la dieta mediterránea. 39
2.1. La fibra dietética en la dieta mediterránea. 39
2.2. El aceite de oliva virgen extra en la dieta mediterránea. 40
2.3. Antioxidantes y fitoesteroles en la dieta mediterránea. 41
2.4. Fuentes de omega-3 en la dieta mediterránea. 41
3. Variaciones y escalas para determinar la adherencia a la dieta mediterránea. 42
4. Dieta mediterránea y su influencia sobre diferentes patologías. 46
4.1. Sobrepeso y obesidad. 46
4.1.1. Identificación del sobrepeso y la obesidad. 51
4.2. Síndrome metabólico. 53
4.3. Diabetes Mellitus tipo II. 55
4.4. Enfermedades cardiovasculares. 58
4.5. Cáncer. 62
4.6. Fragilidad y sarcopenia. 65
4.7. Enfermedades respiratorias. 66
5. Genética y Nutrigenética. 67
5.1. Genética y ciclo saciedad-hambre. 68
5.2. La genética del metabolismo de nutrientes. 76
5.2.1. Metabolismo de grasas. 77
5.2.2. Metabolismo de hidratos de carbono. 80
5.3. Genética y efecto del ejercicio físico. 82
HIPÓTESIS 87
1. Hipótesis. 89
OBJETIVOS. 91
1. Objetivo principal. 93
2. Objetivos específicos. 93

MATERIALES Y MÉTODOS. 95

1. Diseño del estudio. 97

2. Reclutamiento de pacientes y recogida de muestras. 98

3. Obtención de la muestra de ADN. 99

4. Polimorfismos genéticos analizados. 100

5. Análisis estadístico. 102

RESULTADOS 103

1. Descripción general de la población. 105

2. Factores sociodemográficos de la población. 108

3. Consumo medio de la población de alimentos incluidos en el cuestionario MEDAS. 110

4. Relación del índice de masa corporal con diferentes variables. 115

5. Análisis genético de la población. 119

6. Relación de los polimorfismos con el IMC. 126

7. Relación de polimorfismos con la adherencia a la dieta mediterránea. 137

8. Relación del ejercicio físico con el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea. 141

9. Impacto del género en el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea e influencia de la nutrigenética. 142

9.1 Descripción de la población según el género. 142

9.2 Factores sociodemográficos de la población según el género. 143

9.3 Consumo medio de alimentos incluidos en el cuestionario medas según el género. 145

9.4 Relación del índice de masa corporal con diferentes variables según el género. 150

9.5 Análisis genético de la población según el género. 153

9.6 Relación de los polimorfismos con el IMC según el género. 159

9.7 Impacto del género en la relación de polimorfismos con la adherencia a la dieta mediterránea. 173

DISCUSIÓN. 181

1. Descripción general de la población, estudio de los factores de riesgo y de los factores sociodemográficos de la población. 183

2. Valoración de la influencia de los factores de riesgo y de los factores sociodemográficos sobre la adherencia a la dieta mediterránea. 184

3. Polimorfismos e IMC. 189

4. Polimorfismos y adherencia a la dieta mediterránea. 197

CONCLUSIONES. 201

BIBLIOGRAFIA. 205
Bibliografía: 207
ANEXOS 237
Anexo I 239
Anexo II 247
Anexo III 249

GLOSARIO

Glosario

α-MSH: Hormona reguladora de α-melanocitos.

AACE: Asociación americana de endocrinólogos clínicos.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADRB2: Receptor adrenérgico beta 2.

ADRB3: Receptor adrenérgico beta 3.

AGM: Ácidos grasos monoinsaturados.

AGRP: Proteína r-agouti.

AGS: Ácidos grasos Saturados.

APOE: Apolipoproteína E.

ATP: Adenosín trifosfato.

ATP III: Panel III del programa nacional de educación en el tratamiento de colesterol en adultos.

DM: Dieta Mediterránea.

DS: Puntuación de la dieta. .

EPIC: Investigación Prospectiva Europea de Cáncer y Nutrición.

EUROLIVE: Efecto del aceite de oliva en el daño oxidative en población europea.

FTO: Gen asociado a la obesidad y a la masa grasa.

GPCR: Receptor acoplado a la proteína G.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

ICA: Índice cintura-altura.

ICC: Índice cintura-cadera.

IDF: Federación internacional de diabetes.

IMC: Índice de masa corporal.

LEP: Leptina.

LEPR: Receptor de leptina.

LDL: Proteína de baja densidad.

MAI: Índice de adecuación a la dieta mediterránea.

MAPK: Proteína kinasa activada por mitógeno.

MC4R: Receptor de la melanocortina 4.

MEDAS: Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea.

OMS: Organización Mundial de Salud.

PGC1-α: Coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas.

PNPLA 3: Proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina.

PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea.

SEC: Sociedad Española de Cardiología.

SNP: Polimorfismo de un nucleótido simple.

TCF7L2: Factor de transcripción 7-Like-2.

UCP2: Proteína desacoplante 2.

UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura.

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

VOLOS: Estudio del aceite de olive virgin.

WNT: Vía de señalización Wingless e Int.

RESUMEN

Resumen

Introducción: La obesidad es una de las enfermedades más prevalentes en la sociedad considerada incluso como una de las cuatro pandemias del tercer milenio, por lo que el abordaje de ésta, su predicción y tratamiento son objeto de intenso estudio en estos últimos años. El sobrepeso/obesidad, además, es causa y consecuencia de otras patologías derivadas como las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias, la diabetes, el cáncer, el síndrome metabólico, las enfermedades neurodegenerativas o las enfermedades músculo-esqueléticas, etc.

La dieta mediterránea, se ha sugerido como un posible patrón dietético para el control del peso, aunque realmente no está aclarada esta asociación. En este sentido, en el control del peso, es muy probable que no solamente va a tener influencia la dieta, sino también otros factores como los socioeconómicos, el estrés, el descanso, y el ejercicio físico, por nombrar algunos de ellos. Por esta razón es necesario entender la dieta mediterránea como un conjunto del patrón dietético que incluya la dieta, propiamente dicha, el ejercicio físico, el entorno, que influye en los factores sociales, demográficos y ambientales, y por supuesto el componente genético. La genética, y en concreto la nutrigenética, nos permite valorar diferentes polimorfismos individuales que nos ayudarán a establecer unos hábitos en función de las características genotípicas del individuo. De esta manera, podemos conocer las asociaciones genéticas que tengan influencia en la regulación del ciclo saciedad/hambre, el metabolismo de los diferentes tipos de grasas y carbohidratos, en la capacidad metabólica anaeróbica y aeróbica y en el riesgo de obesidad entre otros. Además, la

nutrigenética, nos permitirá abordar y tratar de manera más personalizada ciertas comorbilidades como la obesidad y las patologías relacionadas con ésta, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares o en cáncer, entre otras.

Objetivos: El objetivo principal de esta tesis es estudiar la adherencia la dieta mediterránea en población joven sin comorbilidades conocidas y no sometida a intervención dietética. Además, analizar la relación del índice de masa corporal (IMC), de diferentes ambientales y sociodemográficos y la nutrigenética y la génetica del ejercicio físico con la adherencia a la dieta mediterránea. Dentro de los objetivos de la tesis se valora, también la posible existencia de diferencias según el género en cuanto a los polimorfismos estudiados, el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea. Finalmente, se analiza si hay asociación entre el ejercicio físico y la adherencia a la dieta mediterránea.

Materiales y métodos: Se incluyó una población de la Comunidad de Madrid de 308 individuos jóvenes sanos. La valoración de la población se realizó mediante una serie de cuestionarios que para evaluar factores de estilo de vida, adherencia a la dieta mediterránea y ejercicio físico. A partir de la obtención de una muestra de ADN de la mucosa de la cavidad oral, se analizaron diferentes polimorfismos de genes asociados al ciclo saciedad/hambre, al metabolismo de nutrientes y al ejercicio físico, mediante el método OpenArray utilizando sondas Taqman. Los resultados se analizaron mediante el análisis estadístico por pruebas de Chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas y genéticas y mediante el análisis de varianza de

ANOVA de un único factor para la comparación de medias de las variables cuantitativas. La significación estadística se consideró con un valor p estadístico significativo menor de 0,05. El análisis estadístico se con el programa estadístico SPSS versión 25.0.

Resultados: En relación a la adherencia a la dieta mediterránea, y según el cuestionario MEDAS, la media de la población en estudio no llegó a la puntuación media correspondiente a una buena adherencia a la dieta mediterránea. En la población global, la adherencia a la dieta mediterránea no se relacionó con los factores de riesgo y sociodemográfico, pero en mujeres el nivel de estudios sí demostró diferencias significativas respecto a la adherencia, siendo las mujeres con mayor nivel de estudios, las que presentaron una adherencia mayor a la dieta mediterránea. En las mujeres, el estrés, también se relacionó con una buena adherencia a la dieta mediterránea, ya que las mujeres que mostraron menos estrés tenían mayor adherencia a la dieta mediterránea. En cuanto al género, sí existieron diferencias significativas respecto al IMC, siendo los hombres los que presentaron mayor frecuencia de tener sobrepeso y obesidad. Además, los individuos que tenían un mayor ingreso mensual era más frecuente que presentaran obesidad.

En cuanto al IMC, las personas con infrapeso y las personas con obesidad tenían menor adherencia a la dieta mediterránea. Analizando los polimorfismos de los genes asociados al ciclo saciedad/hambre, no se encontró relación significativa con respecto al IMC. Los individuos que presentaban el alelo T en el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 tenían mayor IMC. Esta relación fue significativa en hombres pero no en mujeres. Los individuos que

presentaban el alelo C en el rs738409 del gen PNPLA3 presentaban una frecuencia mayor de sufrir obesidad. Esta relación también fue significativa en mujeres pero no en hombres. Por otra parte, los individuos con sobrepeso/obesidad, presentaban con menor frecuencia el alelo C en el polimorfismo rs429358 del gen ApoE. El alelo G en el polimorfismo rs7412 del gen ApoE demostró significación estadística en hombres pero no en mujeres. No existió relación entre el IMC y los polimorfismos de genes asociados al ejercicio físico analizados. En cuanto al género, se encontró en hombres una asociación significativa entre el polimorfismo rs1042713 del gen ADRB2 y el IMC. Esta asociación no se alcanzó en mujeres. No se encontró asociación entre los polimorfismos genéticos estudiados relacionados con el ciclo saciedad/hambre, el metabolismo de nutrientes y el ejercicio físico con respecto a la adherencia a la dieta mediterránea.

Finalmente, relacionando al ejercicio físico con la adherencia a la dieta mediterránea encontramos una asociación significativa que demostró una mayor adherencia a la dieta mediterránea cuanto mayor era la intensidad del ejercicio físico realizado. Sin embargo, desde un punto de vista genético, no existió relación entre los polimorfismos genéticos relacionados con el ejercicio físico que fueron estudiados y el nivel de intensidad del ejercicio físico.

Conclusiones: Los hombres en nuestra población de estudio presentaban mayor sobrepeso/obesidad que las mujeres. La media de la población total en estudio demostró baja adherencia a la dieta mediterránea. Los factores sociodemográficos y ambientales influyen más en una mayor adherencia a la dieta mediterránea en mujeres. No existió relación significativa

entre los polimorfismos genéticos analizados y la adherencia a la dieta mediterránea. Existen diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la relación de algunos polimorfismos genéticos con el IMC. La intensidad del ejercicio físico, sí se relacionó con la adherencia a la dieta mediterránea, demostrándose una asociación directa.

Palabras clave: Dieta mediterránea, ejercicio físico, factores socioeconómicos, índice de masa corporal, normopeso, nutrigenética, obesidad, polimorfismo, sobrepeso.

Abstract

Introduction: Obesity is one of the most prevalent diseases in society, even considered one of the four pandemics of the third millennium, so its approach, its prediction and treatment have been the subject of intense study in recent years. Overweight / obesity is also the cause and consequence of other derived pathologies such as cardiovascular diseases, respiratory diseases, diabetes, cancer, metabolic syndrome, neurodegenerative diseases or musculoskeletal diseases, etc.

The Mediterranean diet has been suggested as a possible dietary pattern for weight control, although this association is not really clear. In this sense, in weight control, it is very likely that it will not only influence diet, but also other factors such as socioeconomic, stress, rest, and physical exercise, to name a few of them. For this reason, it is necessary to understand the Mediterranean diet as a set of the dietary pattern that includes the diet itself, physical exercise, the environment, which influences social, demographic and environmental factors, and of course the genetic component. Genetics, and specifically nutrigenetics, allow us to assess different individual polymorphisms that will help us to establish habits based on the genotypic characteristics of the individual. In this way, we can know the genetic associations that influence the regulation of the satiety / hunger cycle, the metabolism of different types of fats and carbohydrates, the anaerobic and aerobic metabolic capacity and the risk of obesity, among others. In addition, nutrigenetics will allow us to address and treat in a more personalized way certain comorbidities such as obesity and diseases related to it, such as diabetes, cardiovascular diseases or cancer,

among others.

Objectives: The main objective of this thesis is to study adherence to the Mediterranean diet in young population without known comorbidities and not subjected to dietary intervention. In addition, to analyze the relationship of the body mass index (BMI), of different environmental and sociodemographic factors, and the nutrigenetics and genetics of physical exercise with adherence to the Mediterranean diet. Among the objectives of the thesis, the possible existence of differences according to gender in terms of the studied polymorphisms, BMI and adherence to the Mediterranean diet is also assessed. Finally, it is analyzed whether there is an association between physical exercise and adherence to the Mediterranean diet.

Materials and methods: A population of the Community of Madrid of 308 young healthy individuals was included. The assessment of the population was carried out through a series of questionnaires to assess lifestyle factors, adherence to the Mediterranean diet and physical exercise. From obtaining a DNA sample from the mucosa of the oral cavity, different polymorphisms of genes associated with the satiety/hunger cycle, nutrient metabolism and physical exercise were analyzed using the OpenArray method using Taqman probes. The results were analyzed by means of the statistical analysis by Pearson's Chi-square tests for the categorical and genetic variables and by means of the analysis of variance of a single factor ANOVA for the comparison of means of the quantitative variables. Statistical significance was considered with a statistically significant p value less than 0.05. The statistical analysis was done with the statistical program SPSS version 25.0.

Results: In relation to adherence to Mediterranean diet, and according to the MEDAS questionnaire, the mean of the study population did not reach the mean score corresponding to good adherence to Mediterranean diet. In the global population, adherence to Mediterranean diet was not related to risk and sociodemographic factors, but in women the level of studies did show significant differences with respect to adherence. Women with the highest level of studies were those who presented greater adherence to Mediterranean diet. In women, stress was also related to good adherence to Mediterranean diet, since women who showed less stress had greater adherence to Mediterranean diet. Regarding gender, there were significant differences with respect to BMI, with men being the ones with the highest frequency of being overweight and obese. In addition, individuals with a higher monthly income were more likely to be obese.

Regarding BMI, underweight people and people with obesity had less adherence to Mediterranean diet. Analyzing the polymorphisms of the genes associated with the satiety/hunger cycle, no significant relationship was found with respect to BMI. Individuals with the T allele in the TCF7L2 gene polymorphism rs7903146 had higher BMI. This relationship was significant in men but not in women. Individuals who presented the C allele in the rs738409 of the PNPLA3 gene had a higher frequency of suffering from obesity. This relationship was also significant in women but not in men. On the other hand, overweight/obese individuals presented the C allele less frequently in the rs429358 polymorphism of the ApoE gene. The G allele in the rs7412 polymorphism of the ApoE gene demonstrated statistical significance in men

but not in women. There was no relationship between BMI and the gene polymorphisms associated with physical exercise analyzed. Regarding gender, a significant association was found in men between the polymorphism rs1042713 of the ADRB2 gene and BMI. This association was not reached in women. No association was found between the genetic polymorphisms studied related to the satiety/hunger cycle, nutrient metabolism and physical exercise with respect to adherence to Mediterranean diet. Relating to physical exercise to adherence to the Mediterranean diet, we found a significant association that showed greater adherence to Mediterranean diet the greater the intensity of the physical exercise performed. However, from a genetic point of view, there was no relationship between the genetic polymorphisms related to physical exercise that were studied and the level of intensity of physical exercise.

Conclusion: Men in our study population were more overweight / obese than women. The mean of the total study population showed low adherence to Mediterranean diet. Sociodemographic and environmental factors have a greater influence on greater adherence to Mediterranean diet in women. There was no significant relationship between the genetic polymorphisms analyzed and adherence to Mediterranean diet. There are differences between men and women regarding the relationship of some genetic polymorphisms with BMI. The intensity of physical exercise was related to adherence to the Mediterranean diet, demonstrating a direct association.

Keywords: Body mass index, exercise, mediterranean diet, normal weight, nutrigenetics, obesity, overweight, polymorphism, socioeconomic factors.

INTRODUCCIÓN

1. Características generales de la dieta mediterránea.

Desde hace varias décadas, se definieron los diferentes patrones alimentarios de cada país o territorio, comparando la composición de la dieta, los hábitos de vida específicos de cada uno de ellos y el beneficio de estos. Esto ocurre con todas las dietas que se han ido diseñando a lo largo de la historia, pero si tuviéramos que elegir una, sin duda, la dieta mediterránea es una de las dietas que más se han sometido a análisis y estudio. Es importante señalar que cuando hablamos de la dieta mediterránea, nos referimos a algo más extenso que una simple combinación de alimentos, es más bien un patrón de hábitos que incluyen tanto la alimentación como el ejercicio físico o la propia interacción social y cultural.

La UNESCO, que declaró la dieta mediterránea Patrimonio Inmaterial de la Humanidad, la define como “un conjunto de competencias, conocimientos, prácticas y tradiciones relacionadas con la alimentación, humana, que van desde la tierra a la mesa, abarcando los cultivos, las cosechas y la pesca, así como la conservación, transformación y preparación de los alimentos y, en particular, el consumo de estos”(1).

Cuando hablamos de dieta mediterránea es importante definir ciertos alimentos que podemos clasificar como mediterráneos, propiamente dicho, cuyo origen tiene lugar gracias al Estudio de los 7 Países. Este estudio pionero, llevado a cabo por Ancel Keys a mediados del siglo XX, tenía como objetivo investigar la relación entre la dieta, así como otros factores de riesgo, y las

enfermedades cardiovasculares en siete países en los que se realizaron 16 estudios de cohortes: uno en Estados Unidos, uno en Holanda, dos en Grecia, dos en Finlandia, dos en Japón, tres en Italia y 5 en Yugoslavia (2 en Croacia y 3 en Serbia) (Figura 1), con un total de 12.763 individuos a los que se les realizó un seguimiento durante 10 años (2).



Figura 1: Países incluidos en el estudio de los 7 países que definió el beneficio para la salud cardiovascular de la dieta mediterránea.

Así, se pudieron representar diferentes culturas teniendo en cuenta la agricultura y los hábitos alimenticios de cada uno de los países que participó en este estudio. Como hemos comentado, con este estudio se pretendía analizar si existían diferencias en cuanto a prevalencia, incidencia y mortalidad de enfermedades cardiovasculares, si estas diferencias se podían justificar por los diferentes patrones alimenticios en estos países, y si, analizando los factores de riesgo individuales, se podía predecir si en un futuro los individuos padecerían una enfermedad cardiovascular. La valoración de la dieta se realizó

mediante cuestionarios, tablas de composición de alimentos y análisis químicos entre otros. Tras este seguimiento, el estudio correlacionó la enfermedad coronaria con la ingesta total de grasa y con la ingesta de grasas saturadas. Es decir, países con una ingesta alta de grasa, como podrían ser Grecia o Italia, no tenían, sin embargo, más prevalencia de enfermedades coronarias, incluso tenían una incidencia menor que otros países con un consumo menor de grasa. Al analizar el tipo de grasa consumida, en Grecia e Italia se observó un consumo mayor de grasa monoinsaturada que en otros países que tenían mayor incidencia de enfermedad cardiovascular.

El patrón de dieta tradicional mediterránea, es el que se seguía a finales de los años 50 y principios de los 60 en la zona de Creta, Grecia y sur de Italia. Sin embargo, hoy en día sabemos que en otros países de la cuenca mediterránea también se seguía esta misma dieta con algunas variaciones. Estos países son: Italia, Albania, España, Francia, Líbano, Marruecos, Portugal, Siria, Túnez y Turquía (2).

En estos países de la cuenca mediterránea, predominaba la agricultura y la pesca, por lo que la dieta mediterránea tradicional se caracteriza por un alto consumo de verduras y hortalizas, frutas y frutos secos, legumbres, cereales complejos, un consumo moderado de pescado y lácteos y un consumo bajo de carnes rojas y productos procesados. La grasa más utilizada es la monoinsaturada debido al alto consumo de aceite de oliva (3).

La dieta mediterránea como hoy la conocemos, ha sufrido cambios y variaciones a lo largo del tiempo. Sin embargo, hay algunos pilares fundamentales que siguen formando parte de esta dieta. Estos pilares siguen

siendo el alto consumo de aceite de oliva, verduras y hortalizas, frutas, frutos secos, cereales y legumbres. También incluye un consumo más elevado de pescado que de carne, consumo de lácteos y vino, que posteriormente volveremos a comentar, teniendo siempre en la base de la pirámide el ejercicio físico regular y moderado.

A lo largo de la historia evolutiva de la dieta mediterránea se han ido diseñando pirámides que representaban los alimentos típicos de la dieta de forma escalar. Esta evolución de las pirámides ha dado lugar a la actual que se representa en la figura 2 y es la que se usa como guía para la dieta mediterránea en población adulta:

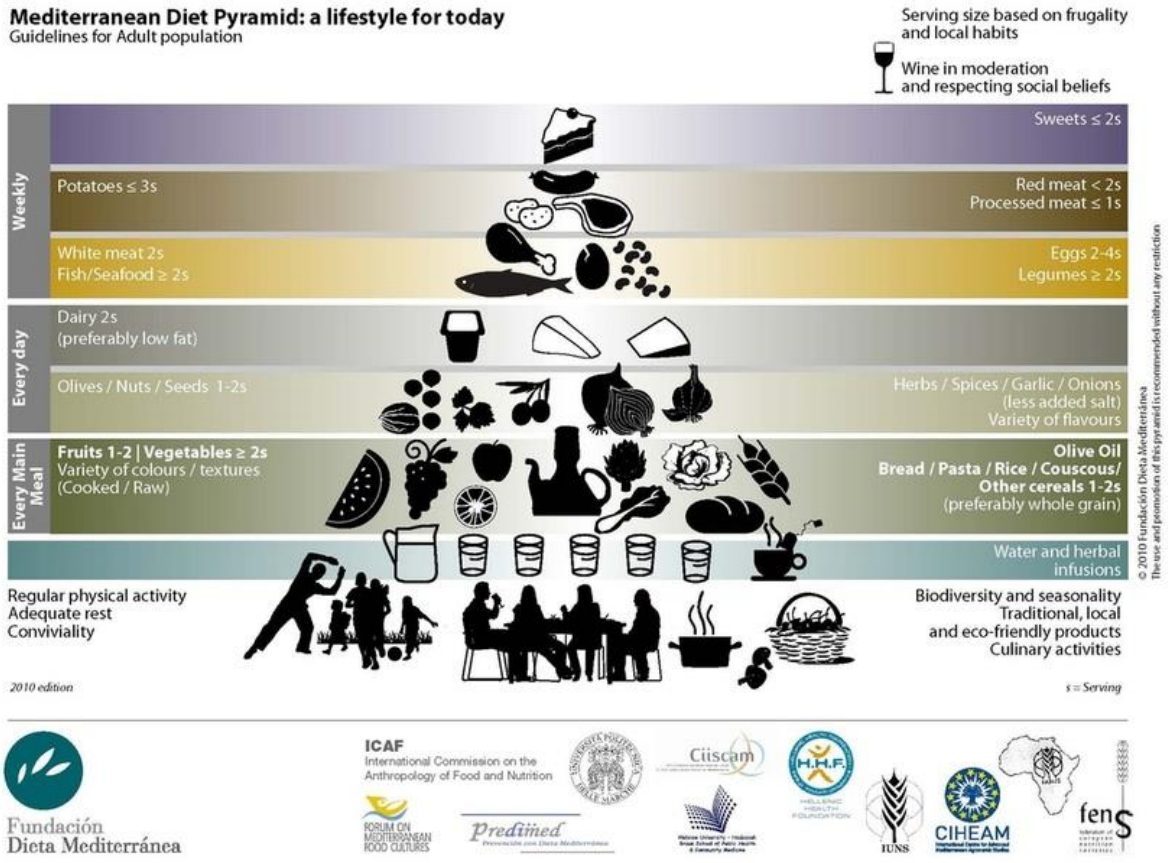


Figura 2: Pirámide de la dieta mediterránea para población adulta publicada por la Fundación Dieta Mediterránea.

La dieta mediterránea es una de las dietas más estudiadas por su aparente efecto protector frente enfermedades como cardiopatías y otras enfermedades crónicas, lo que la ha convertido en uno de los patrones dietéticos más saludables. En este sentido, hay que entenderla como una totalidad ya que su influencia sobre la salud parece ser resultado de una sinergia entre los diferentes nutrientes presentes en los alimentos que la componen (4, 5).

Numerosos estudios han demostrado que la dieta mediterránea disminuye la mortalidad y, además de mejorar los niveles en sangre de triglicéridos y de colesterol, tiene efectos sobre la protección del endotelio, ayuda en la prevención del síndrome metabólico y mejora la sensibilidad a la insulina (6, 7).

2. Componentes de la dieta mediterránea.

2.1. La fibra dietética en la dieta mediterránea.

Son muchos de los nutrientes de la dieta mediterránea a los que se les ha atribuido efectos beneficiosos sobre la salud. Entre ellos se encuentra la fibra. La fibra dietética se encuentra en cereales complejos, verduras y frutas. La fibra presente en los alimentos actúa como vehículo de diferentes compuestos bioactivos como los polifenoles y los carotenoides (8). Existen varios estudios que relacionan los polifenoles con la prevención o la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares y de cáncer (9). Así, en el estudio SUN se demostró que el consumo de verduras y frutas se asocia inversamente con la presión arterial (10). También se ha relacionado un alto consumo de frutas y

verduras con una disminución del índice de masa corporal (11) y, también, se ha asociado con un menor riesgo de padecer cardiopatía isquémica (12).

2.2. El aceite de oliva virgen extra en la dieta mediterránea.

El aceite de oliva ha sido uno de los alimentos más estudiados y analizados por sus numerosos beneficios en la salud. Entre sus componentes se encuentran polifenoles como los flavonoides, compuestos benzoicos y cinámicos, esteroles, beta-carotenos y en un porcentaje más alto, el ácido oleico y el ácido linoleico. Hoy en día sabemos que parte importante del efecto beneficioso del aceite de oliva virgen extra reside en los compuestos fenólicos cuya capacidad antioxidante puede tener efectos cardio-protectores. Estos compuestos fenólicos son el hidroxitirosol y la oleuropeína y son unos eficaces antioxidantes, capaces de modular enzimas y de frenar los radicales libres (13). Gracias a esta composición, el aceite de oliva, fundamentalmente, el aceite de oliva virgen extra, se ha sugerido como un alimento capaz de regular y disminuir el efecto de diferentes comorbilidades asociadas a la obesidad.

Debido a sus posibles beneficios sobre la salud, el aceite de oliva ha sido objeto de análisis de estudios como el EUROLIVE61 y el VOLOS. El estudio VOLOS (Virgin Olive Oil Study) analizó el carácter antiinflamatorio del aceite de oliva en pacientes con dislipidemia y concluyó que el aceite de oliva mejoraba la capacidad antioxidante y disminuía los niveles de tromboxano A2 que es un potente agonista plaquetario (11). Por su parte, el estudio Effect of Olive Oil on Oxidative Damage in European Populations (EUROLIVE), demostró el efecto que tenía el aceite de oliva en la disminución de marcadores de estrés

oxidativo (10). Es importante señalar que cuando se habla del efecto beneficioso del aceite de oliva se considera siempre el aceite de oliva virgen extra y recalcar que aun teniendo un efecto beneficioso, se recomienda su consumo moderado.

2.3. Antioxidantes y fitoesteroles en la dieta mediterránea.

Por otra parte, las frutas y verduras son ricas en antioxidantes, que protegen frente al daño oxidativo. La dieta mediterránea es una de las dietas con más capacidad antioxidante (14). Un estudio realizado por Serafini y cols. (2003) demostró que los antioxidantes aportados por la dieta podían asociarse inversamente con el cáncer de esófago-estómago (13).

Otro componente beneficioso de la dieta mediterránea son los esteroles, sobre todo, es rica en fitoesteroles provenientes del aceite de oliva y las legumbres. Los fitoesteroles pueden disminuir la mortalidad o eventos cardiovasculares en la población mediterránea (15,16).

2.4. Fuentes de omega-3 en la dieta mediterránea.

El alto contenido en pescado de la dieta mediterránea, se traduce en un alto contenido de ácidos grasos omega-3. La Sociedad Española de Cardiología (SEC) recomienda consumir pescado azul dos veces a la semana ya que éste es rico en omega 3 (17) y según las guías europeas el consumo de pescado, sobre todo el pescado azul rico en omega-3, ejerce un papel protector sobre las enfermedades del corazón, incluso en los pacientes que han sufrido

un síndrome coronario y otras enfermedades cardiovasculares (18). También se ha asociado a una mejora del perfil lipídico, reduciendo la inflamación y mejorando la coagulación(19,20).

En cuanto a los frutos secos, hay pocos estudios que muestren un beneficio claro para la salud. Un estudio reciente ha demostrado que el consumo de frutos secos puede reducir moderadamente el riesgo de sufrir cardiopatías (21). Otro estudio también demostró que el consumo de frutos secos, en concreto de nueces; podía disminuir el colesterol LDL (22).

3. Variaciones y escalas para determinar la adherencia a la dieta mediterránea.

A lo largo de la historia de la dieta mediterránea han ido surgiendo nuevos desafíos en cuanto a su efectividad y su fundamento. Uno de los retos más importantes para la dieta ha sido la valoración de la misma. Existen diferentes patrones dietéticos y dentro de la dieta mediterránea existen variaciones que pueden alejarse de sus componentes principales (23). Por esta razón la valoración de la adherencia es importante. Desde que se instauró la dieta mediterránea, se han ido publicando una serie de escalas para analizar la adherencia a la dieta mediterránea. Uno de los primeros fue Trichopoulou en 1995, que se basaba en ocho características principales: proporción de ácidos grasos monoinsaturados, provenientes del aceite de oliva, y ácidos grasos saturados, cereales, donde incluía el pan y las patatas, verduras y hortalizas, frutas y frutos secos, legumbres, alcohol, carnes y derivados, leche y productos lácteos (24). Esta escala no tenía en cuenta el consumo de azúcares refinados

ya que no había evidencia suficiente de que un alto consumo pudiera ser perjudicial para la salud. Con esta escala se quería demostrar que una dieta rica en cereales, verduras y hortalizas, fruta, aceite de oliva y legumbres, baja en carnes y lácteos y moderada en alcohol era saludable. En 2003, la escala fue modificada por Trichopoulou, añadiendo otro componente, el pescado. La valoración consistía en adjudicar valores de 0 o 1 a los participantes, siendo 0 el valor para aquellos participantes cuyo consumo de los componentes de la dieta que se consideraban saludables, legumbres, frutas y frutos secos, verduras y hortalizas, cereales, pescado y AGM/AGS, estuviera por debajo de la media, y 1 para aquellos cuyo consumo fuera igual o encima que la media. En cuanto al consumo de componentes que se consideraban no saludables, carnes y lácteos, aquellos participantes cuyo consumo estuviera por debajo de la media, se les asignaba el valor 1 y aquellos cuyo consumo fuera igual o por encima de la media se les asignaba el valor 0. El consumo de alcohol se valoraba con 1 si era moderado, considerándose moderado cantidades entre 10 y 50 mg de alcohol/día para hombres y entre 5 y 25 mg de alcohol/día para mujeres (24).

En 2005, surgió otra escala, The Dietary Score (DS), a partir de la pirámide de las guías dietéticas de la dieta mediterránea griega. Esta escala consistía en once componentes: granos completos de cereales, frutas, verduras y hortalizas, patatas, legumbres, aceite de oliva, pescado, carnes y derivados, aves, lácteos enteros y alcohol (25). Estos componentes se valoraban según la frecuencia de consumo que se clasificaba en: nunca, poco, de 1 – 4 veces mes, frecuentemente, de 5 – 8 veces al mes, muy frecuente, de 9 – 12 veces al

mes, semanalmente, de 13 – 18 veces al mes, diariamente, más de 18 veces al mes. Estas frecuencias se valoraban con 0, 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente. Esta valoración sirve para los cereales, las frutas, las verduras y las hortalizas, las patatas, las legumbres, el aceite de oliva y el pescado. Para el resto de componentes, se valoraba de manera inversa. El alcohol se valoraba con 5 si la ingesta era de 700 ml al día o si no había ingesta, con 4 si la ingesta era de 300 a 400 ml/día, 3 si era de 400 a 500 ml/día, 2 si era de 500 a 600 ml/día y 1 si era de 600 a 700 ml/día (17).

Otra escala es la Mediterranean Adequacy Index (MAI), que fue establecida para valorar la dieta mediterránea de Nicotera y consiste en 18 alimentos o grupos de alimentos. En la escala MAI, la adherencia se calcula como el total de los porcentajes de energía de todos los alimentos y grupos de alimentos pertenecientes a una dieta mediterránea típica entre el total de los porcentajes de energía de los alimentos y grupos de alimentos que no son típicos de una dieta mediterránea. El índice de la adherencia es alto cuando el consumo de alimentos típicos de la dieta mediterránea es alto (26).

Por último, y más usada en España, es el MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener), derivada del estudio PREDIMED. Consta de un cuestionario de 12 preguntas que evalúan la adherencia a la dieta mediterránea y que puntúan un total de 14 puntos (27). Se puntúa con un 1 si:

- El consumo de aceite de oliva al día es mayor o igual a 4 cucharadas, teniendo en cuenta que cada una equivale a unos 13,5 g e incluyendo el aceite usado para aderezos y para freír.

- El consumo de verduras y hortalizas al día es mayor o igual a 2, de las cuales al menos 1 pueden ser verduras crudas o en ensalada y teniendo en cuenta que cada ración equivale a 200 g.
- El consumo de frutas al día es mayor o igual a 3 raciones, incluyendo los zumos naturales.
- Se consume menos de 1 ración de carnes rojas o productos cárnicos al día, teniendo en cuenta que cada ración equivale a 100 – 150 g.
- Se consume menos de 1 ración al día de alimentos ricos en grasa animal, equivalente a 12 g.
- Se consume menos de un vaso al día de bebidas azucaradas, siendo un vaso de 100 ml.
- El consumo de vasos de vino tinto es mayor o igual a 7 vasos a la semana.
- El consumo semanal de legumbres es mayor o igual a 3 raciones. Cada ración equivale a 150 g.
- Se consumen al menos 3 raciones o más a la semana de pescados y/o mariscos, siendo la ración equivalente a 100-150 g.
- Si los dulces y la bollería industrial se consumen menos de 3 veces a la semana.
- El consumo semanal de platos tradicionales y sofritos elaborados a base de salsa de tomate, ajo, cebolla salteados en aceite de oliva, es mayor o igual a 2 veces.
- Se usa el aceite de oliva como grasa principal.
- Se prefieren carnes de pollo, pavo y conejo en vez de carne de ternera,

cerdo, hamburguesas y salchichas.

Según la puntuación, la adherencia a la dieta mediterránea puedes ser buena, moderada o baja. En este sentido, se considera una buena adherencia a la dieta mediterránea cuando la puntuación obtenida es igual o superior a 9.

4. Dieta mediterránea y su influencia sobre diferentes patologías.

En la primera parte de esta introducción, hemos realizado un repaso muy breve sobre algunos de los beneficios conocidos de ciertos componentes de la dieta mediterránea sobre las patologías. Ahora analizaremos más profundamente su efecto potencial sobre patologías específicas incluidas en el análisis de esta tesis.

4.1. Sobrepeso y obesidad.

La obesidad es una de las causas más importante de la mortalidad en todo el mundo, y no sólo es causa principal sino también secundaria debido a las numerosas complicaciones que conlleva. Es uno de los factores de riesgo que más afectan al desarrollo de patologías como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias o algunos tipos de cáncer (Figura 3). Según la OMS, en el año 2016, más de 1900 millones de adultos mayores de 18 años padecían sobrepeso, y de éstos más de 650 millones eran

obesos (28).

Desde hace décadas se ha estudiado el sobrepeso y la obesidad por ser una de las patologías más prevalentes en el último siglo y probablemente sea una de las pandemias de este tercer milenio.

Hoy sabemos que la causa principal es un desequilibrio entre el aporte y el gasto de energía, lo que produce una acumulación excesiva o anormal de grasa (29). Si esta acumulación se produce alrededor del abdomen, se llama obesidad central, y puede producirse en tres zonas principales: grasa subcutánea, grasa retro-peritoneal y grasa visceral, siendo esta última la que más afecta a la salud ya que rodea órganos vitales. La obesidad central es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de tipo II, ya que produce resistencia a la insulina, y de enfermedades cardiovasculares (30). Además, esto favorece la inflamación con la producción elevada de marcadores pro-inflamatorios como la proteína C reactiva, fibrinógeno y citoquinas entre otros. Estos marcadores proinflamatorios, aumentan el riesgo de trombosis y producen daño en el endotelio, lo que provoca un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (31). Teniendo en cuenta estas complicaciones asociadas al sobrepeso y la obesidad, es importante tratar esta patología y una de las intervenciones que mejor resultados ha dado es la intervención dietética. La dieta mediterránea ha demostrado ser una dieta cardioprotectora y se le pueden atribuir numerosas propiedades por su alto contenido en antioxidantes. Este patrón dietético incluso puede favorecer una ligera pérdida de peso (32).

Otro dato preocupante es el aumento de la obesidad entre la población infantil. El desarrollo de la obesidad en los niños puede deberse a varios factores como por ejemplo unos malos hábitos alimenticios y una falta de actividad física. Pero una de las razones que más se está estudiando en los últimos años es la alimentación de la madre durante el embarazo, afectando ésta a la salud del feto y produciendo complicaciones en el parto. Algunos estudios han sugerido que la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de padecer obesidad y también tiene efectos beneficiosos en el embarazo. Una mayor adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado a un menor riesgo de padecer defectos en el tubo neural (33) y numerosos estudios han demostrado que la dieta mediterránea disminuye el riesgo de parto prematuro (34). Es evidente que la alimentación de la madre antes y durante el embarazo es primordial en la salud del feto y durante su infancia. Una buena adherencia a la dieta mediterránea de la madre durante el embarazo, disminuye el riesgo de obesidad en el feto en sus primeros años de vida (35). La obesidad durante la infancia puede aumentar y producir otras complicaciones en el adulto como el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (36).



Figura 3: Relación del sobrepeso y la obesidad con diferentes comorbilidades.

En cuanto a la pérdida de peso, el patrón mediterráneo podría ser uno de los más eficaces ya que se caracteriza por un alto consumo de verduras, hortalizas y frutas, y un bajo consumo de azúcares refinados. Así, varios estudios sugieren una modesta pérdida de peso con la dieta mediterránea y, además, existe menor riesgo de abandono de dieta (32,37). Además, la dieta mediterránea puede ser más eficiente a la hora de establecer una dieta para la pérdida de peso a largo plazo, comparándola con una dieta baja en grasas (37). Una revisión analizó 18 estudios en los que se realizaban intervenciones dietéticas para pérdida de peso siguiendo una dieta mediterránea teniendo en cuenta la circunferencia de cintura y el índice cintura/cadera y concluyó que la dieta mediterránea puede reducir la obesidad central (37).

Existe cierta controversia sobre el mecanismo de acción de la dieta mediterránea sobre el tejido adiposo. No obstante, este fenómeno podría ocurrir gracias al alto contenido de la dieta mediterránea en ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados y el bajo en ácidos grasos saturados, lo que puede tener un efecto beneficioso sobre el depósito graso en el organismo. Este beneficio podría explicarse con el estudio de Garulet et. al, quienes afirman que la grasa abdominal subcutánea se compone principalmente de ácidos grasos poliinsaturados y de ácidos grasos monoinsaturados, teniendo, entonces, la dieta Mediterránea efecto sobre la distribución del tejido graso (38,39). Asimismo, existen varios estudios que relacionan la dieta Mediterránea con la obesidad abdominal, indicando que a mayor adherencia a la dieta, menor es la obesidad abdominal (30). La obesidad central produce inflamación que es uno de los factores de riesgo de patologías del síndrome metabólico como la diabetes. La dieta Mediterránea, gracias a su contenido en ácidos grasos monoinsaturados y polifenoles, ha demostrado tener un efecto sobre la inflamación reduciéndola (40,41). La obesidad, sobre todo la obesidad central, es un factor de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, enfermedades respiratorias y del músculo esquelético, entre otras. La adherencia a la dieta Mediterránea parece reducir el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, riesgo de padecer diabetes y disminución de la mortalidad y de padecer cáncer. La dieta Mediterránea sería entonces, un buen patrón dietético para reducir la mortalidad y la incidencia de patologías tanto directa como indirectamente, mediante la disminución de factores de riesgo tales como la obesidad (42).

4.1.1. Identificación del sobrepeso y la obesidad.

Como hemos comentado, la obesidad se está convirtiendo en una epidemia a nivel global y es uno de los factores de riesgo más prevalentes en patologías crónicas (43). La antropometría permite diagnosticar y determinar la obesidad y el sobrepeso mediante técnicas no invasivas y simples, con las que se consigue identificar fácilmente la obesidad (44).

La obesidad se puede medir usando diferentes medidas antropométricas y de diagnóstico. Sin embargo, y sin duda la más utilizada, aún con cierta controversia, es el índice de masa corporal (IMC) (45). El índice de masa corporal se está utilizando desde el siglo XIX y es un método indirecto que tiene en cuenta la altura y el peso corporal (kg/m²). Según el IMC, la OMS distingue entre: Infrapeso con un IMC <18,5 kg/m²; Normopeso con un IMC de 18,5 – 24,9 kg/m²; Sobrepeso con un IMC de 25 – 29,9 kg/m²; Obesidad de grado I con un IMC de 30 – 34,9 kg/m²; Obesidad de grado II con un IMC de 35 – 39,9 kg/m²; Obesidad de grado III con un IMC de 40 – 49,9 kg/m²; y Obesidad de grado IV u obesidad extrema con un IMC >50 kg/m² (28). Aunque es el método más usado y reconocido para medir el sobrepeso y la obesidad, en los últimos años se ha cuestionado bastante su fiabilidad ya que no tiene en cuenta el género o la edad, no distingue entre masa muscular y masa grasa, y tampoco refleja la distribución grasa (46,47). Por lo tanto, el IMC no se puede considerar una herramienta válida para todos los grupos poblacionales.

Existen otras medidas antropométricas alternativas como puede ser el perímetro de cintura que es un buen indicador de la distribución del depósito graso, lo que, a su vez, hace que sea un buen marcador de riesgo

cardiovascular (48). El perímetro de cintura se mide en el punto medio entre la cresta ilíaca y el extremo inferior de la última costilla, y tiene en cuenta tanto la grasa subcutánea como la visceral, relacionándose esta última con mayor riesgo de síndrome metabólico (48). El riesgo cardiovascular según el perímetro de cintura se identifica de manera diferente en hombres que en mujeres. En hombres, el riesgo existe cuando el perímetro de cintura es mayor o igual a 102 cm, mientras que en mujeres cuando es mayor o igual a 88 cm (Tabla 1).

TABLA 1: Perímetro de cintura y riesgo cardiovascular según el género.

Perímetro de cintura	**HOMBRES**	**MUJERES**
NO RIESGO	<102 cm	<88 cm
RIESGO	≥88 cm	≥88 cm

El índice cintura-altura (ICA) es otra medida antropométrica utilizada para identificar el sobrepeso/obesidad. Este cociente constituye la medida entre la circunferencia de la cintura y la altura. A mayores valores de ICA, mayor riesgo de obesidad y enfermedades cardiovasculares. A partir de un ICA superior a 0,5 estamos ante un riesgo importante.

Existe también, otra medida antropométrica que se utiliza fundamentalmente para medir el nivel de grasa intraabdominal, es el índice cintura-cadera. El índice cintura-cadera (IC-C) es el cociente que resulta de la división entre el perímetro de cintura y el de cadera. La OMS establece como nivel normal de índice cintura-cadera de 0,8 en mujeres y de 1 en hombres (49,50).

Otros métodos de medida utilizados para definir sobrepeso/obesidad, además de los antropométricos son los parámetros bioquímicos y algunos métodos de imagen como la resonancia magnética. Este último método determina el tejido adiposo abdominal subcutáneo y el tejido adiposo intraabdominal (51).

4.2. Síndrome metabólico.

La obesidad es resultado de un trastorno del equilibrio energético que conlleva la ganancia de peso y la alteración del metabolismo (51). Este desequilibrio se traduce en unas manifestaciones clínicas que en su conjunto llamamos síndrome metabólico. El síndrome metabólico da nombre a un conjunto de factores de riesgo que son: obesidad abdominal, altos niveles de glucosa, altos niveles de triglicéridos, presión arterial alta, bajo nivel de colesterol HDL. Cuando coexisten al menos tres de estos factores de riesgo, hablamos de síndrome metabólico (52). El síndrome metabólico, se asocia, además, a disfunción endotelial, dislipidemia, resistencia a la insulina e inflamación crónica (52). Existen diferentes clasificaciones que siguen distintos criterios para establecer el síndrome metabólico. Según la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), la Organización Mundial de la Salud, la International Diabetes Federation (IDF) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) para definir el síndrome metabólico coinciden en tres criterios: triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl, HDL menos de 40 mg/dL en varones y 50 mg/dL en mujeres y presión arterial mayor de 130/85 mm Hg. Todas, excepto la OMS, añaden el criterio de una glucosa en ayunas mayor de 100 mg/dL. La OMS por su parte suma a sus

componentes la presencia de microalbuminuria, resistencia a la insulina y un índice de masa corporal elevado, criterio que comparte con la AACE. En cuanto a la obesidad abdominal solo es considerada factor de riesgo de síndrome metabólico por al ATP III y por la IDF (53)**.** Todas estas discrepancias entre los diferentes organismos científicos, se simplifican en un documento de consenso que contempla como factores de riesgo la hipertensión arterial, la dislipemia aterogénica, la glucemia alterada en ayunas y la obesidad central, y se recoge en la siguiente tabla (54):

TABLA 2: Criterios para la definición de síndrome metabólico según la Sociedad Española de Cardiología.

CRITERIOS PARA LA DEFINICIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO	
Perímetro abdominal aumentado	*Puntos de corte según población y país. En España: (Guías de Práctica Clínica para la Prevención Cardiovascular, 2007, Sociedad Europea de Cardiología): - Hombres: ≥ 102 cm - Mujeres: ≥ 88 cm
Hipertrigliceridemia (o tratamiento farmacológico para ello)	≥ 150 mg/dl
Disminución HDL (o tratamiento farmacológico para ello)	Hombres: <40 mg/dL Mujeres: <50 mg/dL
Hipertensión arterial	TAS ≥ 130 mm Hg y/o TAD ≥ 85 mm Hg
Glucosa alterada en ayunas (o tratamiento farmacológico para ello)	≥ 100 mm Hg

La alta prevalencia de síndrome metabólico conlleva un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, entre otras (52), lo que podría ocasionar daños en ciertos tejidos como el

adiposo, y en órganos como el páncreas o el hígado (55). Por otra parte, las células del sistema inmunológico parecen relacionarse con la obesidad ya que ésta puede alterar el tejido linfoide provocando una alteración en la producción de leucocitos y de marcadores de inflamación (56,57).

4.3. Diabetes Mellitus tipo II.

La intervención dietética es una herramienta muy eficaz en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo II. La mayoría de las dietas basadas en una alta ingesta de alimentos de origen vegetal y un bajo consumo de alimentos de origen animal y de productos procesados, han demostrado prevenir el desarrollo de esta patología y de sus complicaciones (58). Teniendo en cuenta estas afirmaciones, la dieta mediterránea se ha estudiado para el tratamiento y la prevención de la diabetes como tipo de dieta saludable en la que predominan los alimentos vegetales, y también por sus beneficios en la salud cardiovascular y en otras enfermedades crónicas (42). Estudios como el ATTICA en Grecia o el Di@bet.es en España, han asociado la adherencia a la dieta mediterránea con la disminución del riesgo de diabetes tipo II (59,60). Además de la diabetes tipo II, la dieta mediterránea puede mejorar y prevenir la diabetes gestacional según un estudio realizado en mujeres embarazadas que seguían esta dieta (61).

El rol de la dieta mediterránea sobre la diabetes mellitus tipo II no sólo afecta a individuos sanos, sino que ejerce, también, un papel protector frente a la diabetes en mujeres con diabetes gestacional previa y en individuos con una cardiopatía establecida (62,63). El estudio PREDIMED incluyó a 418 individuos

no diabéticos con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, e intervino mediante una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos. Este estudio, obtuvo una reducción de más del 50% en ambos grupos de estudio (DM suplementada con aceite de oliva y DM suplementada con frutos secos), una mejor reducción que aquellos participantes que seguían una dieta baja en grasas (64).

Cuando hablamos de diabetes, es esencial destacar el concepto de índice glucémico. El índice glucémico es un medidor de la velocidad y de la magnitud que tienen los alimentos para aumentar la glucosa en la sangre. Éste depende del contenido de hidratos de carbono que hay en los alimentos. De esta manera, los alimentos pueden tener índice glucémico alto ≥70, intermedio 56 – 69 y bajo 0 – 55 (65). Esta forma de clasificar los alimentos según su índice o carga glucémica, permite distinguir entre los alimentos más adecuados para esta patología. Así, una persona diabética, tendría que evitar o limitar el consumo de alimentos con alto índice glucémico ya que éstos aumentan rápidamente la glucosa en sangre. Hay estudios que demuestran la capacidad de la dieta mediterránea para regular la homeostasis de la glucosa gracias a los alimentos de bajo índice glucémico que la componen (66).

La dieta mediterránea, además de mejorar y prevenir la diabetes mellitus tipo II, tiene un rol importante en la prevención de complicaciones asociadas a esta patología. Numerosos estudios clínicos, avalan que la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, disminuyendo o eliminando el efecto de sus factores de riesgo, como el índice de masa corporal, el perímetro de cintura, la presión arterial, los marcadores pro-

inflamatorios, etc. en personas diabéticas (67,68).

Una de las complicaciones que se asocian a la diabetes tipo II es el hígado graso, ya que se estima que más del 70% de los diabéticos lo padecen. La esteatosis hepática no alcohólica es una patología resultado de una acumulación excesiva de triglicéridos en el hepatocito, causada principalmente por la resistencia a la insulina (69). Un estudio valoró la mejora de la resistencia a la insulina a través de la dieta mediterránea, sin conllevar pérdida de peso (70). Uno de los factores de riesgo que más conlleva al desarrollo de la diabetes es la resistencia a la insulina. La obesidad, sobre todo la obesidad abdominal, produce resistencia a la insulina. Por esta razón, la mayoría de las intervenciones dietéticas para frenar el desarrollo de la diabetes se centran la prevención del sobrepeso (71). Una de las intervenciones dietéticas empleadas para la pérdida de peso es la dieta mediterránea, que ha demostrado ser bastante efectiva en comparación con otras dietas más restrictivas (32). Además, la dieta mediterránea combina diferentes alimentos, que hacen que sea menos represiva y que tenga mejor palatabilidad que otras dietas semejantes y esto se traduce en una mayor adherencia y una menor tasa de abandono de la dieta lo que constituye una buena intervención dietética a largo plazo para la prevención de la diabetes tanto directa, como indirectamente a través del control de factores de riesgo como la obesidad.

La fibra dietética y los numerosos componentes antioxidantes de la fruta, verdura, cereales y legumbres que componente la dieta mediterránea, se han asociado con una mejora de la sensibilidad a la insulina, por una mejora de la capacidad secretora de las células beta del páncreas (72). Además, su

capacidad antioxidante juega un papel protector frente al estrés oxidativo que conlleva a una alteración de las células beta y, en consecuencia, el desarrollo de resistencia a la insulina (73). Por otra parte, la dieta mediterránea es una de las dietas con mayor capacidad antioxidante y antiinflamatoria, en especial disminuyendo marcadores de inflamación y aumentando los niveles de adinopectina tanto en individuos sanos como en diabéticos, lo que resulta conveniente ya que estos marcadores tienen una relación inversa con la diabetes (74).

4.4. Enfermedades cardiovasculares.

Las patologías que más se han relacionado con la dieta mediterránea son las enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más predominantes de mortalidad a nivel mundial, ya que es la causa del 31% de las muertes (75). Esto se puede evitar controlando los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de una cardiopatía como son la hipertensión, niveles altos de colesterol, diabetes mellitus y obesidad entre otros. Se ha demostrado que cambios en los hábitos incluyendo un patrón dietético saludable pueden disminuir el riesgo de las enfermedades cardiovasculares (76,77). Los beneficios de una buena adherencia a la dieta mediterránea sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares han sido objeto de estudio durante muchos años y la evidencia de esta influencia gana más peso. Esta relación entre la dieta mediterránea y la salud cardiovascular tiene su origen en el estudio de los 7 países de Ancel Keys, quien ya comparaba los patrones dietéticos de

diferentes países y lo relacionó con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (2).

El estudio PREDIMED demostró que una dieta mediterránea rica en aceite de oliva y en frutos secos puede reducir hasta en un 30% el riesgo de un evento cardiovascular (78). La dieta mediterránea se asocia a una menor predisposición a la hipertensión (79) y una mayor adherencia a esta, se ha vinculado a un menor riesgo de infarto de miocardio según varios estudios (80).

La dieta mediterránea no sólo ha demostrado tener efecto en la prevención de cardiopatías sino de mejorar el estado de salud de personas que ya han sufrido algún evento cardiovascular. En el estudio 'Lyon Diet Heart' demostró una reducción en eventos cardiovasculares en pacientes que habían sufrido previamente infarto de miocardio y que seguían una dieta mediterránea (81).

Una de las manifestaciones más importantes de la arteriosclerosis es la enfermedad arterial periférica. Ésta se ha relacionado con la diabetes Mellitus, la hipertensión, la obesidad y la dislipidemia. Estos factores de riesgo suelen aparecer simultáneamente en el síndrome metabólico (82). La dieta mediterránea puede mejorar y prevenir estos factores de riesgo y por lo tanto la enfermedad arterial periférica. Un estudio demostró que una buena adherencia a la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica, e incluso en pacientes diabéticos e hipertensos (83).

La nutrición juega un papel esencial en numerosas cardiopatías. En una de ellas, la angina de pecho, la nutrición representa una de las intervenciones más importantes en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. El

estudio PREDIMED, demostró que la dieta mediterránea podía disminuir el riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad a causa de las enfermedades cardiovasculares (78,84).

Por otra parte, a pesar de los avances en medicina, uno de los problemas más importantes en cardiología es la recidiva de las cardiopatías. El tratamiento farmacológico, no siempre es eficaz y en patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares hay un cierto riesgo de fracaso de los medicamentos o una disminución de sus efectos a largo plazo. Por esta razón, la nutrición, y más en especial, la intervención dietética constituye una herramienta esencial en el tratamiento de las personas con enfermedad cardiovascular. La dieta mediterránea ha demostrado mejorar el pronóstico de numerosas enfermedades crónicas y una de ellas son las cardiopatías. Un estudio demostró que una buena adherencia a la dieta mediterránea era capaz de disminuir en hasta un 31% la insuficiencia cardiaca en cardiópatas (84).

Los beneficios de la dieta mediterránea sobre las enfermedades cardiovasculares, y también sobre otras patologías, se han atribuido a los alimentos y, más específicamente, a los nutrientes que la componen. Su alto contenido en fibra, en ácidos grasos mono y poliinsaturados y en otros componentes bioactivos como los polifenoles hacen que la dieta tenga propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que parecen ser los factores que protegen frente a las enfermedades cardiovasculares (83). Estos factores protectores actúan mejorando la hipertensión, el peso corporal, los niveles de triglicéridos en sangre y los niveles de glucosa, que son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La fibra dietética, por ejemplo, además de ser un

buen nutriente que aumenta la saciedad y por tanto contribuye a mantener un peso saludable, ha demostrado ser eficaz disminuyendo el colesterol LDL en sangre (85), (83).

Por otra parte, al ser la dieta mediterránea una dieta que prioriza alimentos vegetales y tiene un contenido bajo en alimentos de origen animal, favorece a la disminución del contenido de ácidos grasos saturados, lo que disminuye los niveles de colesterol LDL en sangre y mejora el estrés oxidativo, reduciendo así el riesgo de cardiopatías (83). El aceite de oliva, el vino, las verduras y las frutas tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, por lo que su consumo tiene efecto sobre marcadores de oxidación y de inflamación (84).

Numerosos autores han señalado el efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo, los omega-3, en la prevención de la muerte súbita cardiaca. Los ácidos grasos omega-3 parecen tener un efecto anti-arrítmico lo que ejerce un papel esencial en la prevención de esta complicación. La dieta mediterránea es rica en ácidos grasos poliinsaturados, provenientes sobre todo del aceite de oliva. Por tanto, esta dieta, podría ser entonces una buena intervención dietética en personas que han sufrido un síndrome coronario agudo y tengan un mayor riesgo de sufrir muerte súbita. Un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas, ha demostrado una reducción en el riesgo de muerte súbita en aquellas mujeres que seguían una dieta mediterránea (86–88).

La dieta mediterránea, también ejerce una función protectora en la hipertensión y en la función endotelial. De esta función no sólo se benefician las personas sanas sino también personas diabéticas o con obesidad. Un

estudio evaluó el efecto de la dieta mediterránea en adultos con obesidad y demostró que la función endotelial mejoraba en un 2% en tan sólo dos meses de seguimiento de la dieta mediterránea (89,90). Esta mejora en la función endotelial parece deberse a la acción del perfil lipídico, bajo en ácidos grasos saturados y alto en ácidos grasos poliinsaturados, y también por el alto contenido en antioxidantes. Los antioxidantes inhiben el daño causado por radicales libres que pueden conducir a una aterosclerosis y en consecuencia producir una disfunción endotelial.

4.5. Cáncer.

El cáncer es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial. Según datos de la OMS, en 2018 se diagnosticaron más de 18 millones de casos nuevos de cáncer y se registraron más de 9 millones de muertes debidas a esta patología (91).

Existen muchos factores de riesgo que aumentan la incidencia de cáncer, muchos asociados a factores individuales como la carga genética o el desequilibrio hormonal o a factores ambientales como la exposición a ciertas sustancias nocivas o a la propia radiación (92). Sin embargo, también hay algunos factores que aumentan el riesgo que se relacionan con los hábitos individuales, como pueden ser el sedentarismo o una dieta poco saludable (92). De hecho, la falta de actividad física, el abuso del alcohol, el tabaquismo y una dieta pobre en frutas y verduras se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de neoplasia (93).

La dieta, en particular, parece tener un papel importante en ciertos cánceres como el cáncer colorrectal. La ingesta de alimentos ricos en vitaminas, antioxidantes, y selenio como son las frutas y las verduras, pueden disminuir en un 60-70% el riesgo de padecer cáncer colorrectal, de mama y de próstata y en un 40-50% el cáncer de pulmón (94). Además, una elevada ingesta de fibra procedente del consumo de cereales complejos, puede reducir la incidencia de algunos tipos de cáncer como el colorrectal, el cáncer de esófago o el cáncer de estómago, entre otros (94).

Por otra parte, un consumo elevado de carnes rojas asociadas a una elevada ingesta de grasas, en su mayoría saturadas, presentan un alto riesgo de padecer cáncer colorrectal, de estómago y de próstata (85,95).

Teniendo en cuenta estas afirmaciones, es conveniente asumir que una de las dietas que pueden disminuir el riesgo de cáncer es la dieta mediterránea, ya que se caracteriza por un consumo elevado de alimentos que pueden resultar beneficiosos para la salud.

El cáncer colorrectal es uno de los tipos de cáncer sobre el que más influencia tiene una dieta saludable, de hecho, una dieta equilibrada en calidad y en cantidad se asocia a un menor riesgo de este tipo de cáncer independientemente del componente hereditario o étnico (96). Dietas ricas en azúcares refinados y un consumo elevado de carnes rojas procesadas se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de colon. Si comparamos una dieta rica en frutas, verduras, pescado y legumbres, con una pobre en estos alimentos, esta última tiene mayor riesgo de producir cáncer colorrectal (97,98). La dieta mediterránea es una de las dietas que más se ajustan al patrón de

dieta saludable y por esta razón se ha estudiado su influencia en el riesgo del cáncer de colon y recto (99). Una mayor adherencia a la dieta mediterránea puede disminuir el riesgo de cáncer colorrectal en un 30-45%. Sin embargo, una baja adherencia a la dieta mediterránea, siguiendo un patrón de dieta occidental con un consumo alto de azúcares refinados y carne roja procesada puede aumentar el riesgo, sobre todo de cáncer rectal. Asimismo, cuanto más se aleje la dieta de este patrón dietético occidental, menor es la incidencia disminuyendo en una tercera parte y en una cuarta parte el cáncer de colon y el cáncer de recto, respectivamente (100). Por otra parte, el consumo de carnes rojas y de bebidas azucaradas se ha asociado a un aumento del riesgo de aparición de pólipos (95,100,101).

En cuanto al cáncer de estómago, existe cierta controversia sobre la influencia de la dieta sobre este, ya que parece que es más fuerte la asociación de la presencia de infección por Helycobacter que representa la causa de más del 80% de los casos (102). Sin embargo, no se puede excluir del todo la importancia del papel de los hábitos alimentarios. Además, indirectamente, también podemos relacionar la dieta con la aparición de *Helicobacter*, dado que la dieta mediterránea, por su contenido en frutas y verduras, puede asegurar un aporte adecuado de antioxidantes y éstos pueden reducir el efecto de *Helicobacter pylori* (13). Según el estudio de Investigación Prospectiva Europea de Cáncer y Nutrición (EPIC) una alta adherencia a la dieta mediterránea se asocia a una reducción del 33% de riesgo de cáncer de estómago (103).

4.6. Fragilidad y sarcopenia.

Uno de los temas más sonados en la medicina actual es el envejecimiento activo. Se conoce como envejecimiento activo el proceso por el que se optimizan las oportunidades de bienestar físico, social y mental durante toda la vida con el objetivo de ampliar la esperanza de vida saludable, la productividad y la calidad de vida en la vejez. La fragilidad en el anciano es un síndrome muy común en la atención primaria (104). Se trata de un síndrome que resulta de una decadencia de la resistencia y de las reservas fisiológicas como consecuencia del desgaste de los sistemas fisiológicos, lo que produce el aumento de riesgo de caídas, pérdida de funcionalidad, discapacidad y hospitalización (105).

Es importante abarcar estas complicaciones con el fin de mejorar la calidad de vida y encaminar la población hacia un envejecimiento activo. Una de las intervenciones con más éxito para el tratamiento de la fragilidad, sin duda es la intervención nutricional acompañada de un estilo de vida activo. Un aporte adecuado de proteínas y de ciertos nutrientes resultan eficaces a la hora de tratar la fragilidad en el anciano (106).

En un estudio realizado por Shikany y cols., se observó que la calidad de la dieta estaba inversamente relacionada con la fragilidad en un estudio de 5925 hombres mayores de 65 años que habían sido incluidos en el estudio MrOS (107). Diferentes estudios han analizado la intervención nutricional de la fragilidad mediante la dieta mediterránea, dado que ofrece un consumo elevado de proteínas y de otros micronutrientes, que funcionan como antioxidantes como pueden ser la vitamina C, la vitamina E y los carotenoides (108).

La dieta mediterránea se ha relacionado con una mejora en la fuerza de agarre, una disminución en el riesgo de aparición de la sarcopenia (109) y en el riesgo de fracturas en ancianos (110). Estos beneficios sobre la disminución del riesgo de la fragilidad en el anciano pueden deberse también al conjunto de efectos que tiene la dieta en la mejora o prevención de enfermedades crónicas ya comentadas como el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades respiratorias entre otras (111).

4.7. Enfermedades respiratorias.

La dieta mediterránea ha demostrado ser capaz de modular el sistema inmune y tener efectos antioxidantes sobre el organismo. Una de las patologías que se han empezado a cuestionar y valorar el efecto que tiene sobre ella la dieta mediterránea, son las enfermedades respiratorias.

Los alimentos típicos de la dieta mediterránea se han asociado a una mejora de los síntomas de asma y de rinitis en los niños. Una buena adherencia a la dieta mediterránea que asegure una ingesta alta de frutas frescas permite el control del asma en la infancia.

Por otra parte, el alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados y el bajo contenido en ácidos grasos saturados en la dieta mediterránea ha demostrado mejorar la función pulmonar (112).

El consumo de frutas se frutas se ha asociado a una mejor respiración ya que disminuye el riesgo de jadeos, la prevalencia de asma y de hipersensibilidad bronquial. Las frutas contenidas en la dieta mediterránea son ricas en fibra y en antioxidantes, que pueden reducir el estrés oxidativo propio

de las enfermedades inflamatorias respiratorias (113).

Otro componente de la dieta mediterránea, los frutos secos, se han asociado a la mejora de la función pulmonar. No obstante, la evidencia de los beneficios sobre la salud respiratoria de los frutos secos es pobre ya que se asocian a diversas alergias.

Los efectos de la dieta mediterránea sobre las enfermedades respiratorias están aún en estudio y existe cierta controversia sobre el beneficio real de ciertos componentes. Pero lo que sí es evidente es que la dieta mediterránea es una buena intervención dietética frente a la obesidad y muchas enfermedades respiratorias se ven agravadas y son provocadas como consecuencia de la obesidad.

5. Genética y Nutrigenética.

En la búsqueda de encontrar una dieta ideal que cumpla los requisitos individuales y específicos de cada persona, surge el concepto de nutrigenética. La nutrigenética es la ciencia que estudia la variabilidad genética asociada al efecto de ciertos nutrientes sobre el organismo, y más concretamente en su metabolismo. Esto permite crear dietas específicas, según la genética de cada individuo. Es decir, un estudio nutrigenético, nos permitiría pautar una dieta más eficaz en un individuo, y la diferenciaría de la dieta en otro individuo. Para la obesidad, la nutrigenética, podría resultar ser una herramienta bastante útil para el control y la pérdida de peso, sobre todo en aquellas personas que se

han sometido a diferentes dietas y han obtenido escasos resultados. En cuanto al manejo de la obesidad, la nutrigenética permite valorar diferentes genes asociados los diferentes aspectos que nos podemos encontrar en el fracaso de las intervenciones dietéticas. Muchas variantes genéticas asociadas a la obesidad se encuentran en genes relacionados con el control del ciclo hambre-saciedad, el metabolismo de nutrientes de la dieta como los diferentes tipos de hidratos de carbono, grasas e incluso el beneficio del ejercicio físico en cuanto a consumo de calorías. Para comprender los fundamentos básicos de un estudio nutrigenético debemos tener conceptualizados algunas definiciones. Una de ellas es el concepto de polimorfismo. Los polimorfismos genéticos, son variaciones de la secuencia de ADN entre individuos de la misma especie con una frecuencia mayor al 1% en la población. Estas variaciones pueden causar un cambio en la estructura, en la función o en la actividad del gen. Cuando estas variaciones suceden con una frecuencia menor del 1%, hablamos de mutación.

5.1. Genética y ciclo saciedad-hambre.

Uno de los mecanismos que más preocupan en el caso de la obesidad es el control del ciclo sacidedad-hambre, normalmente alterado en personas obesas.



Figura 4: Ciclo saciedad/hambre.

El hambre y la saciedad son parte de un ciclo complejo en el que se pueden distinguir tres fases principales: el hambre, la satisfacción y la saciedad. Existen diferentes teorías de cómo regular este ciclo de hambre/saciedad. Una de ellas es la teoría del reloj, que explica que el ser humano tiene unas horas determinadas durante el día en las que se produce una señal que llega al cerebro y que se interpreta como hambre. Otra teoría es la desarrollada sobre la base de los experimentos realizados por el profesor Cannon, quien asoció los ruidos del estómago como una señal de hambre producida por el propio órgano, en lo que se conoció como teoría central del hambre. Esta teoría afirmó que el organismo humano mandaba señales cuando tenía hambre a través de contracciones estomacales. Existen también otras dos teorías que surgieron a partir del término 'set point' que son la teoría lipostática y la teoría glucostática (114). El conocido como 'set point' hace

referencia a un peso determinado y específico que se regula mediante el hipotálamo y que es propio de cada persona, de esta manera, nuestro cuerpo tiende a mantener un peso determinado, y en función de ese peso se modifica el ciclo de saciedad/hambre. Así, la teoría lipostática sostiene que las personas tenemos un nivel de grasa establecido y la alteración de ese nivel graso es lo que nos provoca hambre o saciedad. Lo mismo podría explicarse con la teoría glucostática, que afirma que "una pequeña reducción de la concentración en sangre de glucosa provoca el inicio del acto de comer" (115).

Hoy en día sabemos que este ciclo de hambre-saciedad se regula por una serie de hormonas cuya alteración puede asociarse a la obesidad. Esas hormonas pueden agruparse en dos grupos según el efecto que tienen: a) las hormonas orexigénicas, que estimulan la sensación del hambre y apetito; y b) las hormonas anorexigénicas que estimulan la saciedad. Tanto las hormonas anorexigénicas como las orexigénicas ejercen su efecto sobre el hipotálamo que actúa como centro regulador del hambre y la saciedad. Entre las hormonas anorexígenas, encontramos la leptina, que se libera por las células del tejido adiposo, los adipocitos. Ésta se libera desde el tejido adiposo a la sangre, que se encargará de su transporte hasta el cerebro y, en concreto, a unos receptores específicos de la leptina que se encuentran en el hipotálamo. Una vez que se una a ellos se producirá la señal de saciedad, inhibiendo la vía orexigénica y estimulando la vía anorexigénica (115). El centro de control, a modo de interruptor, del hambre y la saciedad es el receptor de la melanocortina 4 (MCR4). Este receptor se inhibe cuando existe una señal de hambre, y se activa para producirse la saciedad.

La liberación de la leptina depende de varios factores, uno de ellos es la liberación de insulina desde el páncreas cuando se ingieren alimentos, y, a su vez, cuando los niveles de leptina son elevados, la producción de insulina se inhibe. Sin embargo, cuando existe una situación de ayuno prolongado, los niveles de leptina serán bajos y se producirá la sensación de hambre. La leptina, además, actúa también sobre el músculo esquelético, lo que hace que sea una hormona reguladora del gasto energético y una vía importante en el control del peso corporal. Esta hormona aumenta el consumo de ácidos grasos impidiendo que estos se acumulen en forma de grasa intramuscular. En este sentido, la leptina tiene una estrecha relación con el ejercicio físico ya que el hacer ejercicio físico de manera regular puede disminuir la masa grasa en el organismo y, en consecuencia, disminuir la liberación de leptina (116). De hecho, se sabe que las personas que realizan ejercicio físico regular, liberan menos leptina ya que tienen mayor capacidad de saciarse, es decir, los receptores de leptina pueden ser más sensible a la leptina aunque se produzca poca cantidad, lo que les permite tener un mejor control del hambre y un mayor gasto calórico. Otro de los factores que afectan a la liberación de la leptina es el estrés, ya que éste aumenta los niveles de cortisol y, así, se reducen los niveles de leptina. Esto explica que las personas que estén sometidas a mayor estrés tienden a tener más hambre.

En personas obesas, el ciclo saciedad-hambre, puede verse alterado, y puede ser a consecuencia de una resistencia a la acción de la leptina. Estas personas, aunque puedan tener mayor cantidad de tejido adiposo, y puedan producir mayor cantidad de leptina, la barrera hematoencefálica podría impedir

el paso de toda esta cantidad de leptina hacia el hipotálamo o habría pocos receptores de leptina que puedan emitir una señal suficiente para inducir la saciedad. La producción de leptina puede, también, verse afectada por alteraciones en el gen LEP, el gen que codifica la leptina. Estos polimorfismos pueden afectar tanto al nivel de síntesis de leptina como a su funcionalidad. Otro gen que podría afectar la acción de la leptina es el gen que codifica para su receptor, el gen LEPR. Los polimorfismos genéticos del receptor de la leptina se han asociado en algunos casos a un mayor riesgo de obesidad y a un índice de masa corporal mayor. La alteración del gen de la leptina y de su receptor, también se han estudiado en relación al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2, ya que actúa sobre las células beta del páncreas y la liberación de insulina (117). Por tanto, el estudio de la leptina puede ayudarnos en el manejo de la obesidad ya que una alteración del gen de la leptina o de su receptor puede modificar las señales de saciedad y por tanto alterar el ciclo saciedad/hambre. Además, es interesante señalar que se ha relacionado una variante del receptor de la leptina con una mayor tendencia a comer entre horas, lo que conocemos como el fenómeno del overeating.

En el grupo de hormonas orexígenas, situaríamos entre las principales a la grelina, a la proteína r-agouti (AGRP, Agouti-related peptide) y al FTO (fat mass and obesity-associated). La grelina es una de las hormonas principales en la regulación de la sensación de hambre/apetito. Esta hormona es secretada por el estómago principalmente, aunque también hay una pequeña secreción por el intestino, cuando éste está vacío. A medida que el estómago se vacía, la liberación de grelina es mayor, y disminuye después de comer. Esta hormona

estimula la sensación de hambre en el hipotálamo y para ello necesita unirse a un receptor específico (118). Esta unión hace que se liberen dos proteínas orexigénicas, la agoutina (AGRP) y el neuropéptido Y que estimulan la vía orexigénica, y éstas, a su vez, inhiben al MC4R. Por tanto, la grelina no puede actuar por sí sola, sino que necesita el neuropéptido Y y el AGRP para que se genere la señal de hambre en el hipotálamo. La causa de la liberación de la grelina es uno de los temas más estudiados, ya que no se sabe con certeza cómo se produce esta secreción por parte del estómago. Lo que se ha planteado es una relación de la liberación de grelina con los niveles de glucosa. Al ingerir alimentos, aumentan los niveles de glucosa en sangre y el estómago frena la secreción de grelina inhibiéndose la señal de hambre en el hipotálamo.

La secreción de grelina puede verse alterada por variaciones genéticas en el gen de la grelina. De hecho, algunas variaciones de este gen se han asociado a un mayor riesgo de obesidad. Por otra parte, puede existir una normal secreción de grelina pero una alteración en el receptor de la misma también puede hacer que se favorezca la señal de hambre. Esto podría también explicar parcialmente que personas con el receptor de grelina con mayor actividad sufran de overeating, que ya se explicó anteriormente, o snacking, concepto que hace referencia a una necesidad constante de comer entre horas. Tanto el overeating como el snacking son dos conceptos bastante comunes a la hora de tratar el sobrepeso y la obesidad (115).

El gen MC4R, es un punto clave en la regulación del ciclo saciedad-hambre, como se ha comentado anteriormente. Algunas variantes genéticas del MC4R, se han relacionado con el riesgo de obesidad y el depósito graso. El

MC4R es un receptor de melanocortina que se expresa en el tejido adiposo, en el músculo y en las regiones endocrinas del cerebro y regula la ingesta de alimentos y el gasto energético. Este receptor, pertenece al sistema de señalización de leptina-melanocortina y se regula por hormonas como la AGRP o la hormona estimuladora de α-melanocitos (α-MSH). Hay dos polimorfismos de MC4R que han sido quizás de los más estudiados: el rs17782313 y el rs571312. La variante genética del rs17782313 cambia el alelo C por un alelo T. El alelo C de este polimorfismo, se ha relacionado con un mayor IMC y mayor perímetro de cintura, lo que se asocia a una menor actividad del MC4R y por lo tanto, una mayor ingesta y un mayor riesgo de obesidad (119). En estudios recientes, se ha demostrado que los individuos que presentaban el alelo C en el polimorfismo rs17782313 tenían unos niveles mayores de grelina en situación postpandrial con una mayor prevalencia de comer en exceso, y esta asociación era mayor en mujeres que en hombres (120). Además, este alelo se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares secundarias a resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2 e hipertrigliceridemia (121). El otro polimorfismo del MC4R que se ha asociado al índice de masa corporal es el rs571312. La variante genética de este polimorfismo se produce por un cambio en el alelo C por el alelo A. El alelo A del rs571312, se ha asociado a un mayor IMC tanto en adultos como en adolescentes y niños, siendo la asociación mayor cuando se presenta en homocigosis (122).

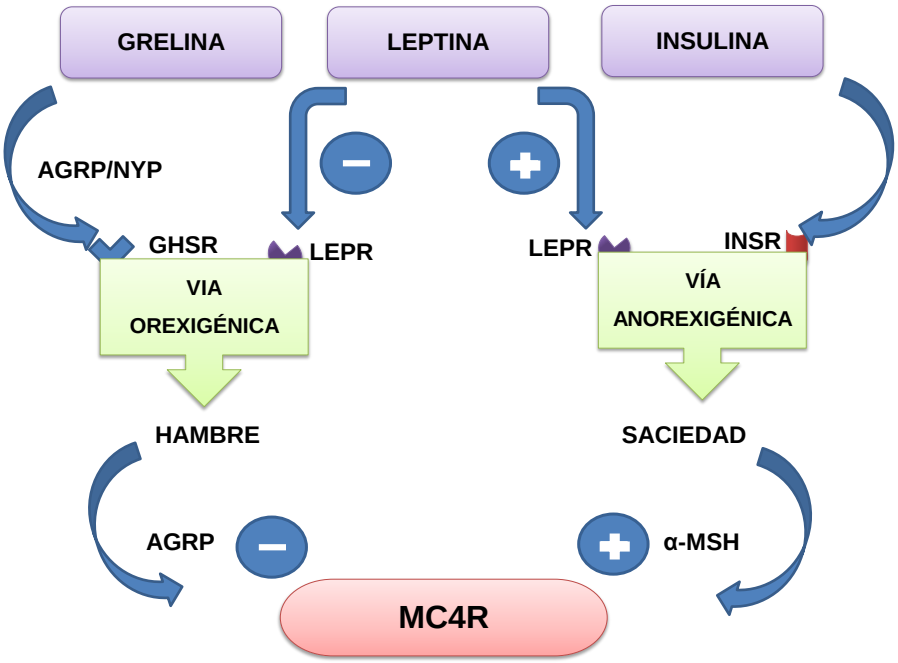


Figura 5: Esquema del receptor de melacortina 4 (MC4R) y su activación por neuropéptidos anorexigénicos y su inhibición por neuropéptidos orexigénicos.

Otro gen relacionado con el hambre y el apetito es el gen FTO (Fat mass and obesity-associated gene). Uno de los polimorfismos del FTO más estudiados es el rs1556902, cuya variante genética produce un cambio del alelo C al alelo T. El FTO es uno de los genes más estudiados y se ha asociado a la masa grasa y a la obesidad. En un estudio realizado por Scuteri y cols. se observó una estrecha relación entre este polimorfismo y el índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y el peso corporal (123). En estudios realizados en diferentes poblaciones y refiriendo distintos grupos étnicos, se ha demostrado que otro polimorfismo del FTO, el rs9939609, se asocia a riesgo de obesidad y un mayor peso corporal, siendo la diferencia de hasta 3 kg más que

el resto de genotipos (124,125). Además, se ha observado que individuos con otro polimorfismo identificado en el gen FTO, el 3751812, el aumento en el índice de masa corporal puede ser atenuado por el ejercicio físico. El polimorfismo rs3751812 representa un cambio de G por T en la posición 25592, donde T en homocigosis como en heterocigosis se ha relacionado con un mayor IMC y perímetro de cintura (126).

El gen FTO parece tener un vínculo estrecho con el desarrollo de la obesidad, pero esta asociación puede ser tanto directa como indirectamente, ya que este gen no solo se ha estudiado por el riesgo de obesidad sino que también parece influir en el ciclo saciedad/hambre. Hoy en día sabemos que variantes genéticas del FTO se han relacionado con una mayor ingesta de alimentos y una reducción de la saciedad, lo que sugiere que FTO podría tener también un papel en la regulación de este ciclo (127).

5.2. La genética del metabolismo de nutrientes.

El análisis de los genes involucrados en el metabolismo de los nutrientes, no solamente se basa en genes relacionados con el ciclo saciedad-hambre. También, a través del análisis nutrigenético podemos conocer como "genéticamente" la probabilidad que tiene cada persona para metabolizar los diferentes nutrientes de la dieta. En este sentido, existen genes con polimorfismos asociados al metabolismo de ciertos nutrientes como las grasas o los hidratos de carbono.

5.2.1. Metabolismo de grasas.

Uno de los genes que parecen participar en el metabolismo de las grasas es el Transcription Factor 7-Like-2 (TCF7L2). Este gen es uno de los factores de transcripción de las vías de señalización WNT (Wingless e Int) y está implicado en la diferenciación de pre-adipocitos, la secreción de cortisol y aldosterona y en la funcionalidad de las células beta pancreáticas. Es por esta última función por lo que, en un principio, las variantes genéticas del TCF7L2 se estudiaron en relación al metabolismo de hidratos de carbono y a la secreción de insulina. Sin embargo, estudios recientes lo han relacionado también con el metabolismo de las grasas. El efecto del TCF7L2 sobre el metabolismo de las grasas aún está en continuo estudio (128). La variante genética asociada a este gen inhibe la señal WNT y estimula la diferenciación de adipocitos, y además, el TCF7L2 actúa como regulador de la lipogénesis y de la lipólisis. Uno de los SNPs del TCF7L2 que se ha estudiado en relación al metabolismo de los ácidos grasos es el polimorfismo rs7903146. La variante genética del rs7903146 se debe a un cambio de una T, que es el alelo ancestral, por una C. Existe cierta controversia en el estudio del polimorfismo rs7903146 del TCF7L2. La presencia del alelo T del polimorfismo rs7903146 se ha asociado a un perfil lipídico menos aterogénico en población mayor en un estudio italiano, en el que los individuos que presentaban el alelo T en el rs7903146 mostraban unos niveles más altos de colesterol HDL y más bajos de triglicéridos (129). Sin embargo, otros estudios lo han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que se ha demostrado que individuos con antecedentes familiares de hiperlipidemia, que presentan el alelo T en el rs7903146, tienen una mayor concentración de partículas VLDL y unos

niveles más altos de triglicéridos. De hecho, un estudio realizado sobre esta variante genética ha demostrado que los individuos que tenían una alteración en el polimorfismo del TCF7L2 mostraban alteración del perfil lipídico postprandial tras consumir ácidos grasos poliinsaturados. En el estudio de Warodomwichit y cols. se observó que este efecto podría ser por una modulación del metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo omega-6, provenientes de la dieta (130).

Otro gen asociado al metabolismo de las grasas es la apolipoproteína E (Apo E). La Apo E en humanos consiste en una apolipoproteína de 317 residuos de aminoácidos e interviene en el transporte de lipoproteínas y en la regulación del metabolismo y de los triglicéridos. El genotipo de la apolipoproteína E está determinado por dos SNPs formando un haplotipo, el SNP rs429358, parte del codón aminoacídico 112, y el SNP rs7412 que parte del 158. A su vez, ambos están determinados por los alelos C y T que expresan arginina y cisteína, respectivamente. La combinación de sus alelos dan lugar las diferentes isoformas de la apolipoproteína E (131). Así, si en ambos polimorfismos se expresa el alelo T, da lugar a la Apo E ε2/ε2, el alelo T en el polimorfismo rs429358 junto al C en el rs7412 da lugar a la Apo E ε3/ε3, y el alelo C en ambos SNP, da lugar a la isoforma ε4/ε4 de la Apo E.

Se han identificado dos SNPs de la ApoE: el rs429358 y el rs7412. La variante genética del rs429358 se produce por un cambio en la posición 130 de una cisteína por una arginina, mientras que en el rs7412 se produce un cambio de una arginina por una cisteína (127). Las isoformas del Apo E se han estudiado en relación al metabolismo del colesterol y a la regulación de sus

niveles en sangre y se ha sugerido que dependiendo de la isoforma de esta apolipoproteína estos niveles de colesterol pueden ser más altos o más bajos a pesar de tener la misma ingesta de colesterol en la dieta. La isoforma más frecuente es la Apo E3 que presenta un residuo de cisteína en posición 130 y un residuo de arginina en posición 176. La Apo E2 presenta dos residuos de cisteína en las posiciones 130 y 176 y la Apo E4 presenta dos residuos de arginina en las posiciones 130 y 176 (131).

TABLA 3: Haplotipos ApoE

	rs429358	rs7412
ε2/ ε2	TT	TT
ε2/ ε3	TT	TC
ε2/ ε4	TC	TC
ε3/ ε3	TT	CC
ε3/ ε4	TC	CC
ε4/ ε4	CC	CC

En estudios recientes, se ha comprobado que individuos que consumen una dieta baja en grasas pero alta en colesterol y que tienen la forma Apo E4 tienen mayores niveles de colesterol en sangre, mientras los que tienen la forma Apo E2 y Apo E3, tienen unos niveles de colesterol más bajos a pesar de consumir una dieta con la misma cantidad de colesterol que el anterior grupo. Por otra parte, numerosos estudios han demostrado un beneficio mayor del tratamiento con estatinas sobre la reducción de las LDL en individuos que presentan la isoforma Apo E2 y Apo E3. No obstante, la intervención dietética

mediante dietas bajas en grasas, parece presentar un mayor beneficio reduciendo los niveles de colesterol total y de colesterol LDL en individuos con la isoforma 4 (132).

5.2.2. Metabolismo de hidratos de carbono.

En la genética asociada al metabolismo de los hidratos de carbono, se han identificado también genes y polimorfismos genéticos que podrían tener un papel relevante. Entre ellos destacaremos el PNPLA3 y el UCP2. La proteína desacoplante 2 (UCP2), pertenece a la familia de proteínas UCP de trasporte mitocondrial y se expresa en numerosos órganos y tejidos como la piel, el cerebro, el hígado o los riñones. Esta proteína, está involucrada en el metabolismo de las grasas y de la glucosa, controla el sistema inmunitario activando las células a través de la ruta MAPK y la producción de radicales libres. También se ha descrito un papel neuroprotector regulando el potencial de membrana, la homeostasis del calcio, la modulación de la actividad neuronal y la disminución de daño cerebral. La proteína UCP2 ejerce, entre otras, funciones antioxidantes, inhibiendo la producción de radicales libres en la mitocondria. Esta proteína, se ha relacionado con alteraciones metabólicas como la obesidad, la diabetes o el cáncer, por su papel en la síntesis de ATP, la glucólisis o el estrés oxidativo (133). Algunos estudios han identificado un polimorfismo de UCP2 asociándolo a una mejor liberación de insulina y por lo tanto un mejor manejo de la glucosa en sangre, teniendo esto repercusión en el desarrollo de comorbilidades como la diabetes mellitus de tipo 2. El efecto de la UCP2 sobre la secreción de insulina afecta a la regulación del metabolismo de

grasas produciendo la oxidación de estas. En condiciones de ayuno, UCP2 estimula la oxidación de las grasas, inhibiendo así la glucólisis. Cuando existe un aumento de expresión de la UCP2, disminuye la secreción de insulina inducida por la glucosa, lo que produce una alteración de la homeostasis de la glucosa y, en consecuencia, aumenta el riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 (134). Uno de los polimorfismos de la UCP2 más estudiados en relación a la diabetes es el rs660339 y su variante genética se produce por un cambio de un alelo C por un alelo T, correspondiente a un cambio una alanina por una valina en el exón 4. Los individuos que presentan el genotipo Valina/Valina parecen tener una mayor producción de radicales libres y una menor oxidación de los ácidos grasos (135). En el estudio CARDIA, los individuos que presentaban homocigosis en el alelo de la valina, tenían mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (134).

Otro gen asociado al metabolismo de los hidratos de carbono es el PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3). El polimorfismo rs738409 en el gen PNPLA3 identifica un cambio de metionina por isoleucina en la posición 148, y se ha demostrado que aumenta el riesgo de obesidad así como de fibrosis. El efecto de este gen sobre la obesidad parece deberse a su influencia sobre el tejido adiposo. En estudios recientes, se ha demostrado que la homocigosis en el alelo G de este polimorfismo, está relacionada con una menor concentración de colesterol en individuos obesos, y de glucosa en personas con alta carga genética de diabetes (136). Se ha comprobado que este gen tiene una estrecha relación con el metabolismo de grasas y con el depósito graso en el hígado de individuos que tienen un alto consumo de

azúcares. Además, la expresión de un polimorfismo rs738409 del PNPLA3 ha demostrado en estudios recientes, la disminución del riesgo de diabetes mellitus 2 (137).

5.3. Genética y efecto del ejercicio físico.

Otra vertiente del estudio genético, es la interacción de la nutrigenética con el ejercicio físico, y, concretamente el efecto del ejercicio físico. En el estudio de la genética sobre el efecto del ejercicio físico, también se ha investigado la importancia de la elección del ejercicio físico, es decir, si nuestro organismo se beneficia más del ejercicio físico aeróbico o si bien lo hace del ejercicio físico anaeróbico.

Polimorfismos asociados a los receptores adrenérgicos beta 2 y beta 3 (ADRB2 y ADRB3) se han relacionado con una mayor capacidad de consumo de calorías con el ejercicio físico. El receptor adrenérgico beta 2 pertenece a la familia de los receptores GPCR (G protein-coupled receptor), se expresa en las células del músculo liso y es el sitio de unión de las catecolaminas. El ADRB2 ejerce una función reguladora en el sistema nervioso central, en el sistema endocrino, cardiaco, pulmonar y vascular (138). Las variantes genéticas del ADRB2 modifican la capacidad pulmonar, lo que permite que haya una respuesta más o menos favorable al ejercicio físico aeróbico. En el caso de los polimorfismos asociados a la glutamina se han relacionado con un beneficio mayor del entrenamiento de resistencia y a un mayor gasto de calorías en consumo de grasa en el ejercicio físico aeróbico (115). Uno de los polimorfismos del ADRB2 es el rs1042713, que se ha relacionado con el

aumento de la lipólisis inducida por ejercicio físico, y aumentando el beneficio del ejercicio físico de baja intensidad, por su relación con el consumo de oxígeno (139). La variante genética del rs1042713 del ADRB2 se debe a un cambio de una Glicina por una Arginina en posición 16, que consiste en el cambio del nucleótido G, que es el alelo ancestral, por A. El ADRB2 induce el aumento de la broncodilatación, la función ventricular y la vasodilatación, lo que influye en la respuesta cardiaca y pulmonar al ejercicio físico (140). En el estudio de Tsianos y cols. se comparó el tiempo en el que tardaban en completar la carrera en la 'Olympus Marathon' los diferentes grupos según presentaban Arginina o Glicina en el polimorfismo rs1042713 del ADRB2. Este estudio concluyó que los individuos que presentaban el alelo de Arginina tardaban menos tiempo en completarla que los que presentaban el alelo de Glicina (141).

Otro tipo de receptor adrenérgico es el ADRB3 que regula la activación de la adenilato ciclasa a través de la acción de las proteínas G estimuladas por las catecolaminas. Este receptor se expresa principalmente en el tejido adiposo regulando la lipólisis y la termogénesis. El ADRB3 participa en la regulación de la energía del metabolismo y por esta razón, numerosos estudios lo han relacionado con la obesidad (142).

Uno de los polimorfismos del ADRB3 más estudiados es el rs4994. La variante genética asociada al rs4994 se debe a un cambio de triptófano por arginina en posición 64. Este cambio, se ha asociado incluso en heterocigosis a una disminución de la lipólisis lo que conduce a una acumulación de lípidos en el tejido adiposo (143). En estudios recientes se ha comprobado una menor

expresión de ADRB3 en individuos obesos. Además, la presencia de triptófano en el polimorfismo rs4994 de ADRB3 se ha asociado a un mayor consumo de grasa durante el ejercicio físico aeróbico. El ADRB3 se expresa también en el músculo cardiaco, lo que explica su papel en la regulación de la angiogénesis y la vasodilatación de la microvasculatura coronaria (144,145).

Entre los genes asociados al ejercicio físico, otro que está en estudio es el gen que codifica para el PGC1-α (coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas). El PGC1-α activado estimula la biogénesis mitocondrial y participa en procesos metabólicos como la termogénesis o la gluconeogénesis, entre otros. Por esta razón, se ha relacionado este gen con el ejercicio físico. Se han identificado dos polimorfismos del PGC1-α asociados al ejercicio físico: el rs8192678 y el rs6821591. La variante genética del rs8192678 identifica un cambio de glicina por una serina en posición 482, que corresponde al cambio de un nucleótido C por un T en el gen. El genotipo Gly/Gly en este polimorfismo, se ha asociado a una mayor producción de fibras musculares, a un aumento de la actividad mitocondrial y a una mejora del VO2 máximo tras el entrenamiento aeróbico (146). El gen del PGC1-α tiene un papel muy importante en la adaptación del músculo inducida por el entrenamiento, ya que induce la activación de numerosos factores de transcripción de los que dependen muchas de las respuestas biológicas.

Numerosos estudios han relacionado el polimorfismo rs8192678 del gen PGC1-α con la composición de las fibras musculares, sobre todo en mujeres (147). La presencia de serina en este polimorfismo se ha relacionado con un

menor beneficio del ejercicio físico de resistencia, mientras que la presencia de glicina se ha asociado a un mayor beneficio de este tipo de ejercicio físico (148).

Otro polimorfismo del gen de PGC1-α que se ha relacionado con el ejercicio físico es el rs6821591. La variante genética de este polimorfismo se asoció a un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson. Además, algunos autores han estudiado la relación entre los dos polimorfismos del PGC1-α, el rs6821591 y el rs8192678, aportando una asociación aún mayor en el beneficio del ejercicio físico. En el estudio de He et. al, se analizó la relación del rs6821591 con el VO2 máx, demostrando una mayor capacidad aquellos individuos que presentaban el alelo G comparados con aquellos que presentaban el alelo A (149). Además, en otros estudios, se demostró que existe una alteración en la expresión del PGC1-α dependiente del alelo que presente el polimorfismo rs6821591. La sobreexpresión del PGC1-α se ha relacionado con una mayor resistencia a la fatiga asociado, a su vez, con un aumento de la capacidad aeróbica (150).

HIPÓTESIS

1. Hipótesis.

La adherencia a la dieta mediterránea en la población se ve afectada e influenciada por diferentes factores socioculturales, económicos, de estrés, etc. Estos factores ambientales van a influenciar el índice de masa corporal (IMC) de cada persona. Sin embargo, no solamente los factores ambientales influirán en el IMC, sino que habrá un componente genético que también tendrá impacto sobre el IMC.

Entre estas modificaciones genéticas que pueden impactar en el IMC se encuentran los polimorfismos genéticos relacionados con el ciclo saciedad-hambre, el metabolismo de diferentes nutrientes o el ejercicio físico.

OBJETIVOS.

1. Objetivo principal.

El objetivo principal de esta tesis fue analizar la adherencia a la dieta mediterránea de la población joven y su impacto en el índice de masa corporal (IMC), no sometida a intervención dietética, determinando los factores ambientales y genéticos que pudieran asociarse a la adherencia a la dieta y en el índice de masa corporal.

2. Objetivos específicos.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

1. Analizar la relación que pudiera existir entre la adherencia a la dieta mediterránea y los diferentes factores sociodemográficos en una población joven de la Comunidad de Madrid.
2. Analizar la relación que pudiera existir entre el IMC y los factores de riesgo en una población joven de la Comunidad de Madrid.
3. Valorar si existe relación entre el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea y determinar la diferencia entre hombres y mujeres.
4. Valorar si el análisis genético de polimorfismos que se relacionan con el metabolismo de los nutrientes y el ciclo saciedad/hambre se asocian con el IMC.

5. Analizar si el análisis genético de polimorfismos relacionados con el ciclo saciedad/hambre y el metabolismo de los nutrientes se asocia a la adherencia a la dieta mediterránea.
6. Determinar si la intensidad del ejercicio físico se asocia con la adherencia a la dieta mediterránea.
7. Estudiar si los polimorfismos genéticos relacionados con el ejercicio físico se asocian al IMC y/o con la adherencia a la dieta mediterránea.

MATERIALES Y MÉTODOS.

1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio transversal en el que se analizan distintas variables relacionadas con parámetros de riesgo de obesidad incluidos los factores socioeconómicos, la adherencia a la dieta mediterránea, el ejercicio físico, y su relación con distintos polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de los nutrientes y con el ejercicio físico.

Los parámetros relacionados con hábitos de vida, factores sociodemográficos y ejercicio físico se obtuvieron mediante cuestionarios.

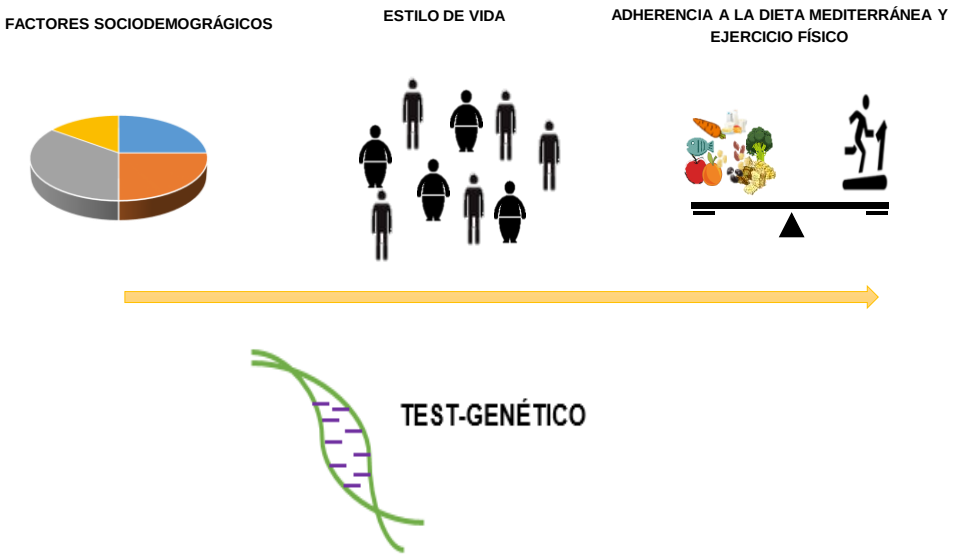


Figura 6: Diseño experimental del estudio

2. Reclutamiento de pacientes y recogida de muestras.

En este estudio se incluyeron un total de 308 individuos voluntarios de la Comunidad de Madrid menores de 45 años.

Los individuos reclutados se eligieron al azar siguiendo una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Las personas incluidas en el estudio fueron sometidas a una serie de cuestionarios incluidos en un software, en formato electrónico. El cuestionario consta de cuatro partes. El primer formulario consiste en preguntas sobre aspectos generales del individuo como edad, género, talla, peso y profesión. También se midió el perímetro de cintura mediante una cinta métrica, la cual se tiene que colocó a nivel del punto más estrecho entre el último arco costal y la cresta ilíaca, siguiendo las recomendaciones del ISAK (International Society for the Advancement of Kinanthropometry). La segunda parte del cuestionario consistió en una serie de preguntas sobre calidad de vida y aspectos socioeconómicos para evaluar nivel de estrés, las horas de sueño, el nivel económico, el nivel de estudios, el hábito tabáquico y si se padece alguna enfermedad crónica asociada a la obesidad (ver Anexo 1). La tercera parte consistió en un cuestionario validado sobre la dieta Mediterránea, el test MEDAS (ver Anexo 1). Éste consta de 14 preguntas que valoran la adherencia a la dieta Mediterránea. Este cuestionario se modificó para este proyecto añadiendo una pregunta sobre el consumo de lácteos. El cuarto y último

cuestionario evaluó la actividad física mediante el cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (ver Anexo 1). Éste consta de siete preguntas que clasifican la actividad física según el tiempo que se dedique a la actividad física intensa, a la actividad física moderada y/o a la actividad física ligera. En los anexos de la tesis se presentan los cuestionarios utilizados.

Al terminar de rellenar el software, aparecía un número al azar para relacionar el cuestionario con el análisis genético. El estudio forma parte del estudio 'Diseño, mediante inteligencia artificial, de algoritmos predictivos para la identificación de individuos en riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad y sus patologías asociadas: Aportación del análisis genético' y fue aprobado por el Comité de la Ética de la Investigación con Medicamentos, Regional de la Comunidad de Madrid (CEIm-R) con código GenObIA-CM.B2017/BMD-3773 y todas las personas incluidas firmaron un consentimiento informado.

3. Obtención de la muestra de ADN.

Las muestras de ADN se obtuvieron mediante el raspado de la mucosa bucal utilizando un hisopo (4N6FLOQS wabs™. Thermo Fisher, South San Francisco, CA). Estas muestras se depositan en una tarjeta específica tratada para preservar el ADN (4473978. Thermo Fisher, South San Francisco, CA). Las muestras estaban anonimizadas, sólo identificadas mediante el identificador token (aleatorizada) con el que se identificaba la tarjeta. Más tarde, se hizo la extracción de ADN mediante un kit (Prepfiler forensic DNA

extraction kit, 4463351. Thermo Fisher, South San Francisco, CA).

Una vez extraído el ADN se analizaron los polimorfismos mediante el método del Open Array. Este método, minimiza el tiempo y optimiza los recursos del método Taqman. Las sondas Taqman son sondas de hidrólisis que aumentan la especificidad de la PCR cuantitativa. Estas sondas se usan para analizar la expresión génica, para identificar genotipos, para detectar mutaciones, para farmacogenómica, etc. La técnica Taqman consiste en un fluoróforo que se une covalentemente al extremo 5' de un oligonucleótido y un desactivador de la fluorescencia, 'quencher', que se encuentra unido al extremo 3' de la sonda de ADN. Cada sonda Taqman puede hibridar una región específica de ADN que va a ser amplificada. Al unirse la sonda, si reconoce la secuencia, la actividad exonucleasa del ADN polimerasa hará que el fluoróforo se separe del quencher y se emita fluorescencia. Esta fluorescencia determinará el nucleótido o variante de un nucleótido single (SNP) que esté presente en la secuencia de ADN.

4. Polimorfismos genéticos analizados.

Los polimorfismos que se han determinado son aquellos con polimorfismos relacionados con funciones asociadas como al ciclo de saciedad-hambre, al metabolismo de nutrientes como los ácidos grasos y los hidratos de carbono. Además, se han incluido polimorfismos genéticos asociados al ejercicio físico. Los genes estudiados se han elegido por estudios previos en los que se

identificaron estos polimorfismos mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) o estudios biológicos. Los polimorfismos analizados se recogen en la siguiente tabla, según la función en la que participan y con su correspondiente rs identificativo (Tabla 4):

TABLA 4: Polimorfismos y genes analizados.

FUNCIÓN	GEN	SNP
Saciedad-hambre	LEP	rs104894023
	LEPR	rs1137100
	MC4R(A)	rs17782313
	MC4R(B)	rs571312
	AGRP	rs5030980
	FTO	rs1556902
Metabolismo de grasa	TCF7L2	rs7903146
	APO E (A)	rs7412
	APO E (B)	rs429358
Metabolismo de hidratos de carbono	UCP2	rs660839
	PNPLA3	rs738409
Efecto del ejercicio físico	ADRB2	rs1042713
	ADRB3	rs4994
	PGC1-ALFA(A)	rs8192678
	PGC1-ALFA(B)	rs6821591

SNP: polimorfismo de un único nucleótido (en sus siglas en inglés: Single Nucleotide Polymorphism).

5. Análisis estadístico.

Todas las variables continuas fueron sometidas a prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la distribución normal de los resultados de dichas variables. Asimismo, la distribución de los genotipos se valoró mediante el equilibrio de Hardy-Weinberg. Los resultados descriptivos de las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentaje, mientras que los de las variables cuantitativas continuas son presentados como media y error estándar de la media. El análisis estadístico de la distribución de variables categóricas (frecuencias de genotipado y alélicas) en los diferentes grupos comparativos de interés se realizó mediante mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con un valor de confianza del 95%. Para la comparación de medias se realizó mediante el análisis de varianza de ANOVA de un único factor. Para la identificación de correlaciones entre las variables continuas IPAQ y grado de adherencia a la dieta mediterránea se realizó el test no paramétrico Rho Spearman. La significación estadística se consideró cuando el valor “p” fue menor de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software de análisis estadístico SPSS, versión 25.0.

RESULTADOS

1. Descripción general de la población.

Debido a su complejidad para facilitar el seguimiento de los resultados obtenidos se muestra un esquema del desarrollo de los resultados que se presentan en este trabajo de tesis.

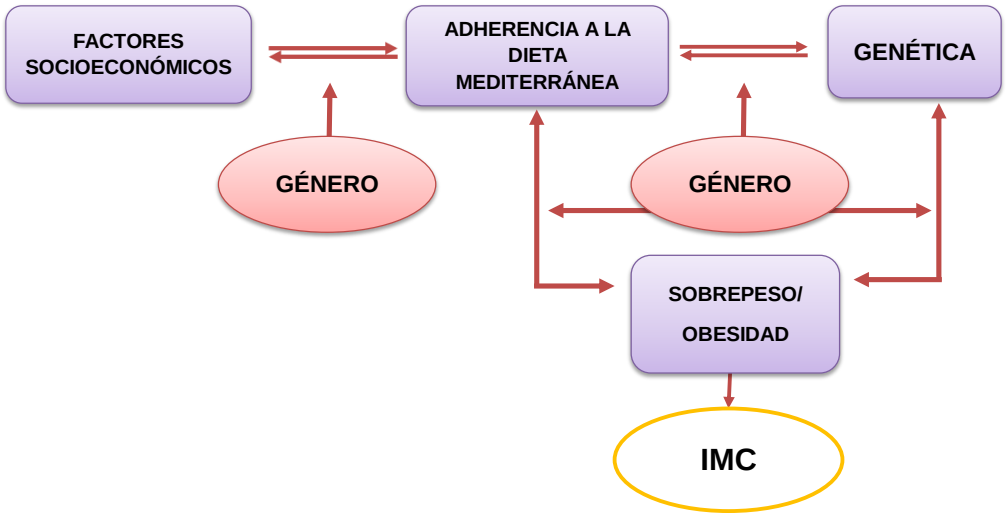


Figura 7: Esquema del desarrollo de los resultados

La población de estudio fue de 308 individuos jóvenes, mayores de edad, de la Comunidad de Madrid (media de edad 22,5 años), elegidos aleatoriamente, en la que se incluyen 140 hombres y 168 mujeres (Tabla 5). La mayoría de la población, un 67,5%, se sitúa en un IMC de normopeso (entre 18,5 – 29,99 kg/m^2). El 18,5% de nuestra población tiene sobrepeso, con un IMC 25-29,99 kg/m^2, y sólo un 6,8% obesidad, IMC ≥30 kg/m^2 (Tabla 5). El porcentaje de individuos de nuestra población que se sitúan en infrapeso (IMC <18,5 kg/m^2) es del 17,2%. Entre los factores de riesgo que se han analizado

se encuentran las horas de sueño, el grado de estrés y enfermedades concomitantes (cáncer, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico, apnea del sueño, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica). El porcentaje de patologías en nuestra población es muy bajo, sólo se muestra ligeramente más alto, el 15,9% de la población incluida, en el caso del asma. Otros factores de riesgo que también se han analizado son el tabaquismo y el consumo de alcohol, diferenciando entre bebidas alcohólicas fermentadas, como el vino y la cerveza, y las bebidas alcohólicas destiladas como la ginebra, el ron, el whisky, etc. (Tabla 5). Es de resaltar el alto índice de exfumadores de la población y de consumidores de alcohol, siendo muy semejante las frecuencias encontradas entre los consumidores de alcohol fermentado y destilado (Tabla 5).

TABLA 5: Análisis descriptivo de la población

			TOTAL n = 308 (%)	Media ± Desviación estándar
Edad				22,35±5,90
Género	Hombres		140 (45,5)	
	Mujeres		168 (54,5)	
IMC	<18.5 kg/m^2		22 (7,1)	
	18.5 – 24.99 kg/m^2		208 (67,5)	23,30±4,49
	25-29.99 kg/m^2		57 (18,5)	
	≥30 kg/m^2		21 (6,8)	
Enfermedades concomitantes	Cáncer	No Sí	308 (100,0) 0 (0,0)	
	Infarto agudo de miocardio	No Sí	307 (99,7) 1 (0,3)	
	Angina de pecho	No Sí	306 (99,4) 2 (0,6)	
	Diabetes Mellitus 2	No Sí	307 (99,7) 1 (0,3)	
	Apnea del sueño	No Sí	304 (98,7) 4 (1,3)	
	Asma	No Sí	259 (84,1) 49 (15,9)	
Tabaquismo activo	No		227 (73,7)	
	Sí		81 (26,3)	
Exfumador	No		205 (66,6)	
	Sí		103 (33,4)	
Consumo de alcohol	Destilado	No	161 (52,3)	
		Sí	147 (47,7)	
	Fermentado	No	149 (48,4)	
		Sí	159 (51,6)	

En la población las preguntas relacionadas con el estrés y el descanso reflejan que casi la mitad de la población estudiada, se siente estresada y el 80.5% de la población duerme menos de 8 horas al día siendo algo menos del 20% de la población que duerme más de 8 horas (figura 8).

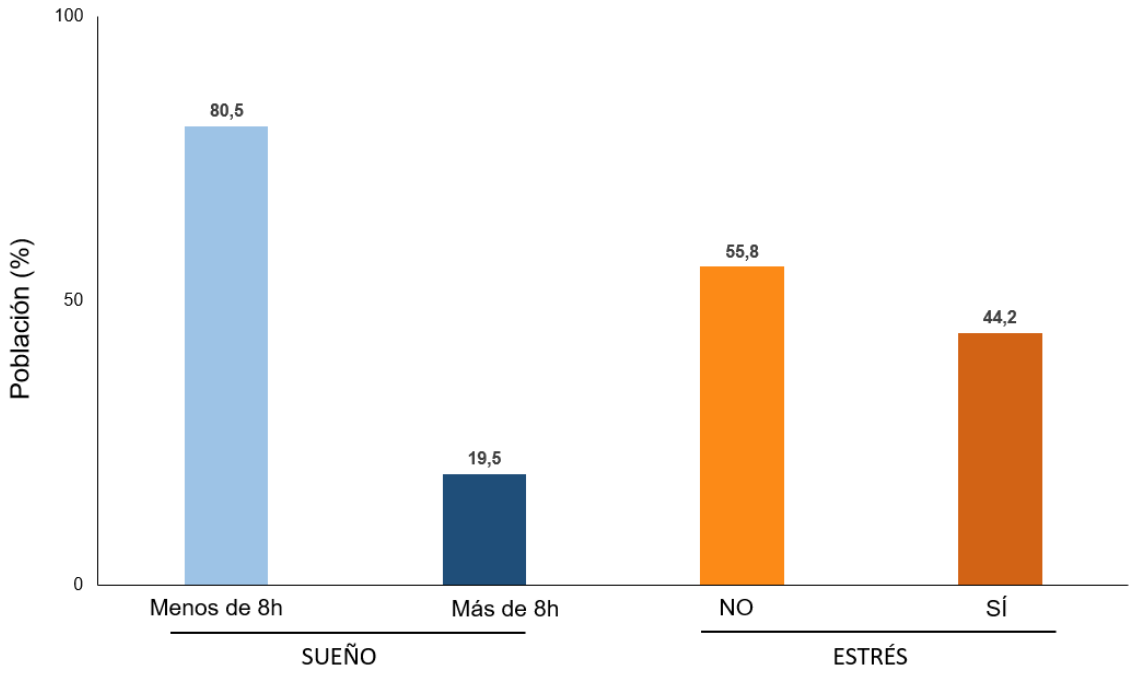


Figura 8: Histograma representativo del porcentaje de población incluida en función de las horas de sueño y el nivel de estrés.

2. Factores sociodemográficos de la población.

Se han analizado los factores sociodemográficos de la población, estudiando el estatus económico, la profesión, los estudios y la población en la que viven (Tabla 6). Más de la mitad de los individuos, el 56,2%, viven en una población de más de 50.000 habitantes (Tabla 6). La mayoría de nuestra población tiene estudios secundarios (Tabla 6) y el 55,2% tiene unos ingresos

mensuales entre 1.000 y 2.000 euros mensuales. Hay que tener en cuenta en el factor ingresos mensuales de nuestra población que, al ser joven, muchos de ellos estudiantes, el 67,2% (Tabla 6), los ingresos a los que respondieron en la encuesta se refieren a los ingresos de sus padres y no a los suyos propios. La profesión más frecuente después de la de estudiante fue la de los trabajadores de servicios de restauración y vendedores, seguida de la de técnicos y profesionales científicos e intelectuales y de la de deportistas (Tabla 6).

TABLA 6. Factores sociodemográficos de la población en estudio.

		TOTAL n = 308 (%)
Población en la que vive	Más de 50.000 habitantes	173 (56,2)
	20.000 – 50.000 habitantes	66 (21,4)
	20.000 – 2.500 habitantes	49 (15,9)
	Menos de 2.500 habitantes	20 (6,5)
Estudios	Primarios	4 (1,3)
	Secundarios	246 (79,9)
	Universitarios	58 (18,8)
Estatus económico	Menos de 1.000	34 (11,0)
	Entre 1.000 – 2.000	170 (55,2)
	Más de 2.000	104 (33,8)
Profesión	Directores y gerentes	2 (0,6)
	Técnicos y profesionales científicos e intelectuales	17 (5,5)
	Técnicos: profesionales de apoyo	7 (2,3)
	Empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina	10 (3,2)
	Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores	20 (6,5)
	Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y de la construcción	1 (0,3)
	Operadores de instalaciones y maquinaria, montadores	1 (0,3)
	Ocupaciones elementales	1 (0,3)
	Estudiante	227 (67,2)
	En paro	8 (2,6)
	Ocupaciones militares	1 (0,3)
	Deportista	13 (4,2)

3. Consumo medio de la población de alimentos incluidos en el cuestionario MEDAS.

Se analizó el consumo medio de los alimentos relacionados con la dieta Mediterránea. Esto se ha realizado mediante el cuestionario MEDAS, validado a partir del estudio PREDIMED. Este cuestionario, como ya se comentó antes, valora la adherencia a la dieta mediterránea, y puntúa de manera diferente según el número de raciones que se consuman de estos alimentos. En la tabla 7, se muestra la media de consumo de aceite de oliva, verduras y hortalizas, fruta, carnes rojas, mantequilla, margarina y nata, bebidas azucaradas, vino, legumbres, pescado y mariscos, repostería comercial, frutos secos y sofrito de nuestra población.

TABLA 7. Alimentos relacionados con la dieta Mediterránea

	Raciones consumidas
Aceite de oliva	0,92±0,28
Verduras y hortalizas	1,54±1,28
Fruta	1,99±1,40
Carnes rojas	1,63±1,18
Mantequilla, margarina, nata	0,33±0,68
Bebidas azucaradas	0,75±1,29
Vino	0,42±1,38
Legumbres	2,37±1,48
Pescado y mariscos	2,00±1,45
Repostería comercial	3,15±3,15
Frutos secos	2,07±2,28
Sofrito	3,30±2,42

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar del consumo de alimentos.

El análisis del consumo de alimentos relacionados con la dieta mediterránea mediante el cuestionario MEDAS, nos ha permitido calcular la adherencia a la dieta mediterránea de la población de estudio. Como se muestra en la figura 9, un porcentaje ligeramente mayor, aunque no alcanzó significación estadística, de la población joven incluida en el estudio se clasificó como buena adherencia a la dieta mediterránea (valor de la encuesta ≥9 puntos), en comparación con la que tiene baja adherencia a la dieta, siendo la puntuación media de la población de baja adherencia, de 8,56±1,81 (Media ± Desviación estándar).

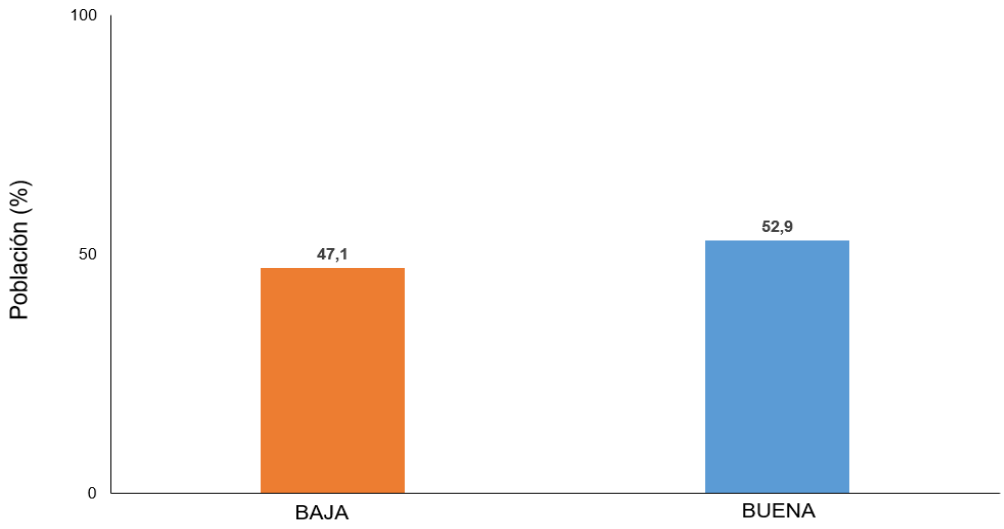


Figura 9: Valoración de la adherencia a la dieta mediterránea de la población de la población.

Como ya hemos comentado, entre los factores que pueden modificar la adherencia a la dieta mediterránea podemos encontrar el género, el estrés, las horas de sueño, el tabaquismo, el consumo de alcohol, tanto destilado como fermentado, y los factores sociodemográficos como los estudios, el estatus económico o la población. Por esta razón se analizó entonces estos factores de riesgo y su relación con la adherencia a la dieta mediterránea. En cuanto al

género, no se han observado diferencias significativas respecto a la adherencia a la dieta mediterránea entre hombres y mujeres (Tabla 8). El estatus económico y las horas de sueño no parece tener tampoco influencia sobre la adherencia a la dieta mediterránea (Tabla 8). Tampoco se observó una adherencia a la dieta mediterránea diferente en función de que la persona fuera fumadora o no (Tabla 8).

TABLA 8: Valoración de la dieta mediterránea en función de diferentes variables.

		Adherencia a la dieta mediterránea		
		Baja n=145 (%)	**Buena n=163 (%)**	**Valor P**
Género	Mujeres	81 (48,2)	87 (51,8)	0,662
	Hombres	64 (45,7)	76 (54,3)	
Población	Más de 50.000 habitantes	74 (42,8)	99 (57,2)	0,218
	Entre 20.000 – 50.000 habitantes	36 (54,5)	30 (45,5)	
	Entre 20.000 – 2.500 habitantes	27 (55,1)	22 (44,9)	
	Menos de 2.500 habitantes	8 (40,0)	12 (60,0)	
Estatus económico	Menos de 1.000	17 (50,0)	17 (50,0)	0,972
	Entre 1.000 – 2.000	80 (47,1)	90 (52,9)	
	Más de 2.000	48 (46,2)	56 (53,8)	
Nivel de estudios	Primarios	2 (50,0)	2 (50,0)	0,053
	Secundarios	124 (50,4)	122 (49,6)	
	Universitarios	19 (32,8)	39 (67,2)	
Tabaquismo	No	101 (44,5)	126 (55,5)	0,128
	Sí	44 (54,3)	37 (45,7)	
Horas de sueño	Menos de 8 horas	120 (48,4)	128 (51,6)	0,349
	Más de 8 horas	25 (41,7)	35 (58,3)	
Estrés	No	73 (42,4)	99 (57,6)	0,067
	Sí	72 (52,9)	64 (47,1)	
Bebidas alcohólicas destiladas	No	68 (42,2)	93 (57,8)	0,075
	Sí	77 (52,4)	70 (47,6)	
Bebidas alcohólicas fermentadas	No	67 (45,0)	82 (55,0)	0,472
	Sí	78 (49,1)	81 (50,9)	

Otros factores que podrían asociarse a la adherencia a la dieta mediterránea son el estrés, el nivel de estudios y el consumo de bebidas alcohólicas destiladas. En nuestra población, en estas variables parecen existir cierta tendencia en cuanto su relación con la adherencia a la dieta mediterránea, aunque la relación no alcanzó la significación estadística (Figuras 10, 11 y 12).

Las personas que no se sienten estresadas tienen una mejor adherencia a la dieta mediterránea (Figura 10). Sin embargo, entre las personas que no se sienten estresadas no se observaron diferencias estadísticas significativas entre los que tenían buena o baja adherencia a la dieta mediterránea (Figura 11).

En nuestra población de estudio, los individuos con estudios universitarios mostraron una frecuencia de mayor adherencia a la dieta mediterránea (Figura 11). Entre las personas con estudios primarios o secundarios, la adherencia a la dieta mediterránea no se asoció al nivel de estudios (Figura 11). El consumo de bebidas alcohólicas destiladas también parece influir en la adherencia a la dieta mediterránea. Recordemos que un consumo excesivo de bebidas alcohólicas suele estar acompañado de malos hábitos alimenticios. En este caso, como vemos en la figura 12, existe relación entre el consumo de alcohol destilado y la dieta, ya que las personas mejor adheridas a la dieta mediterránea son aquellas que con mayor frecuencia no consumen bebidas alcohólicas destiladas. Sin embargo, no existió significación estadística entre el consumo de bebidas alcohólicas fermentadas y el nivel de adherencia a la dieta mediterránea (Figura 12).

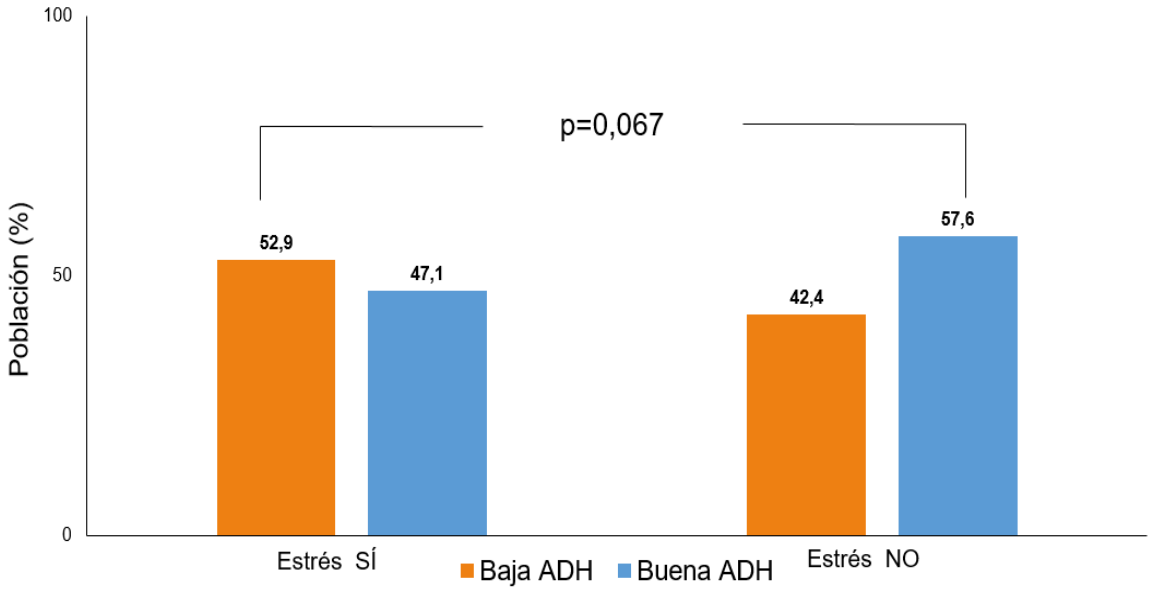


Figura 10: Adherencia a la dieta mediterránea y nivel de estrés.

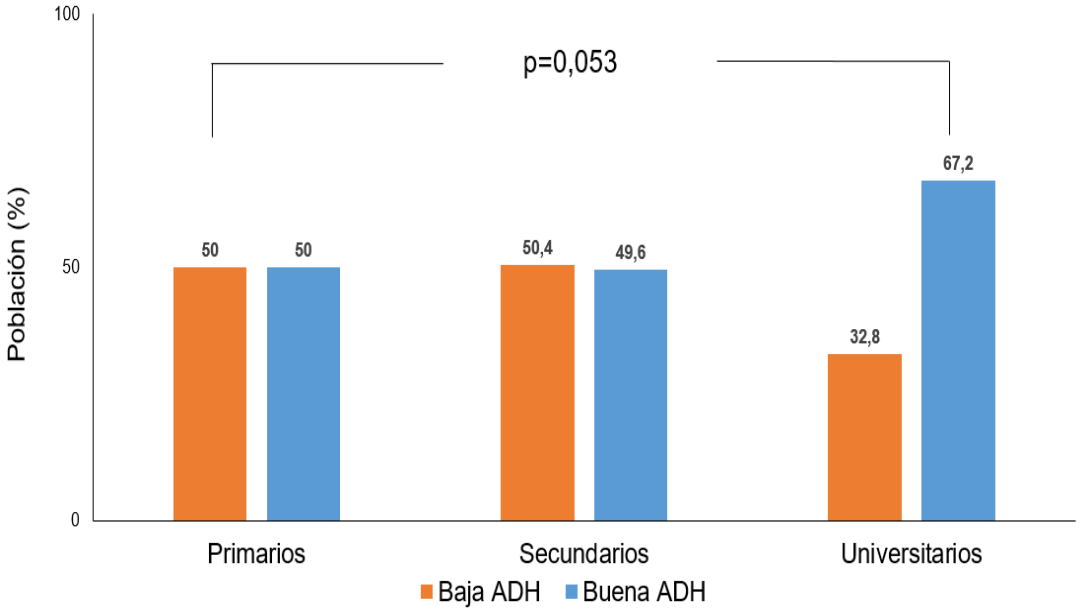


Figura 11: Adherencia a la dieta mediterránea y nivel de estudios.

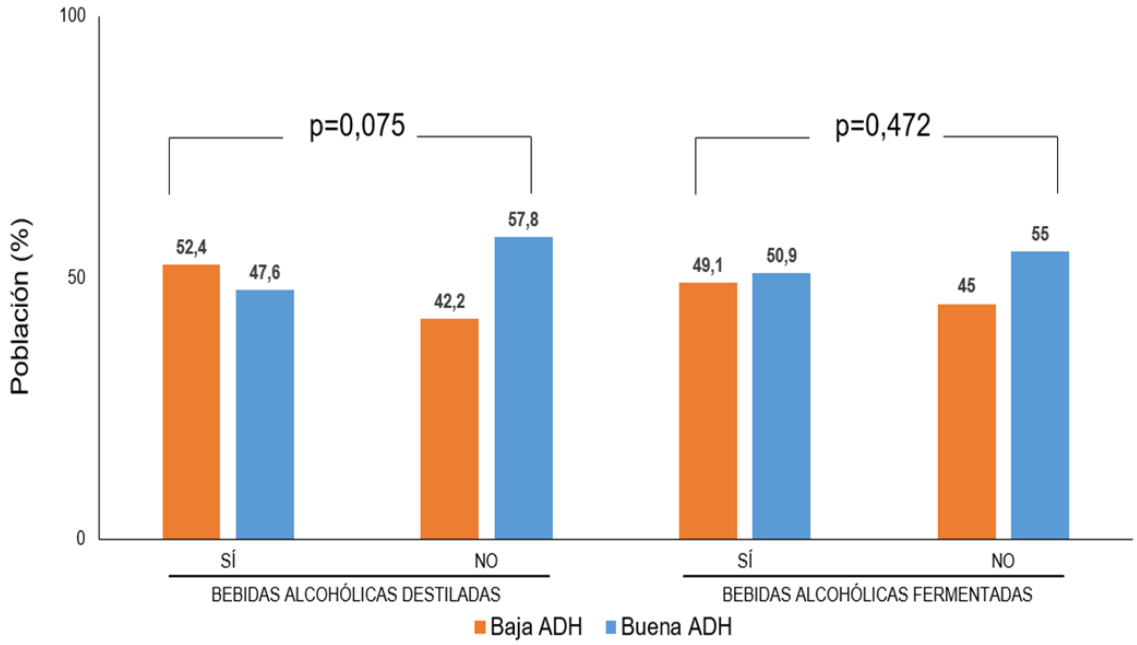


Figura 12: Adherencia a la dieta mediterránea y consumo de bebidas alcohólicas.

4. Relación del índice de masa corporal con diferentes variables.

En este estudio también de evaluó la influencia de diferentes factores ambientales y sociodemográficos en relación al índice de masa corporal (Tabla 9). En cuanto al género, sí existieron diferencias significativas con el IMC, teniendo las mujeres un porcentaje de más del 95% de infrapeso, y los hombres un porcentaje del 59% de sobrepeso y obesidad (fFgura 13). Uno de los factores sociodemográficos que parece influir en el IMC es el estatus económico. Más del 65% de la población que presentó infrapeso, tenía unos ingresos entre 1.000 y 2.000 euros mensuales (Figura 14). En las personas con normopeso más del 55% tenían unos ingresos entre 1.000 y 2.000 euros al mes y en las personas con sobrepeso y/u obesidad, más del 45% tenían unos

ingresos de más de 2.000 euros mensuales (Figura 14). Por otra parte, analizando la población en la que vivían, el nivel de estudios, el estrés y las horas de sueño, no mostró relación significativa con el IMC en nuestra población joven de estudio (Tabla 9). Además, hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol no mostraron diferencias estadísticas significativas respecto al IMC, aunque sí que existe una tendencia en el caso del consumo de bebidas alcohólicas destiladas (Tabla 9).

TABLA 9: Valoración del índice de masa corporal en función de diferentes variables.

		INFRAPESO n = 22 (%)	**NORMOPESO n = 208 (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD n = 78 (%)**	**Valor P**
Género	Mujeres	21 (95,5)	115 (55,3)	32 (41,0)	<0,001
	Hombres	1 (4,5)	93 (44,7)	46 (59,0)	
Población	Más de 50.000 habitantes	12 (54,5)	113 (54,3)	48 (61,5)	0,889
	Entre 20.000 – 50.000 habitantes	5 (22,7)	45 (21,6)	16 (20,5)	
	Entre 20.000 – 2.500 habitantes	3 (13,6)	37 (17,8)	9 (11,5)	
	Menos de 2.500 habitantes	2 (9,1)	13 (6,3)	5 (6,4)	
Estatus económico	Menos de 1.000	4 (18,2)	21 (10,1)	9 (11,5)	0,012
	Entre 1.000 – 2.000	15 (68,2)	123 (58,1)	32 (41,0)	
	Más de 2.000	3 (13,6)	64 (30,8)	37 (47,4)	
Nivel de estudios	Primarios	1 (4,5)	2 (1,0)	1 (1,3)	0,262
	Secundarios	18 (81,8)	171 (82,2)	57 (73,1)	
	Universitarios	3 (13,6)	35 (16,8)	20 (25,6)	
Tabaquismo	No	17 (77,3)	156 (75,0)	54 (69,2)	0,568
	Sí	5 (22,7)	52 (25,0)	24 (30,8)	
Horas de sueño	Menos de 8 horas	18 (81,8)	164 (78,8)	66 (84,6)	0,541
	Más de 8 horas	4 (18,2))	44 (21,2)	12 (15,4)	
Estrés	No	10 (45,5)	122 (58,7)	40 (51,3)	0,319
	Sí	12 (54,5)	86 (41,3)	38 (48,7)	
Bebidas alcohólicas destiladas	No	10 (45,5)	118 (56,7)	33 (42,3)	0,075
	Sí	12 (54,5)	90 (43,3)	45 (57,7)	
Bebidas alcohólicas fermentadas	No	9 (40,9)	106 (51,0)	34 (43,6)	0,414
	Sí	13 (59,1)	102 (49,0)	44 (56,4)	

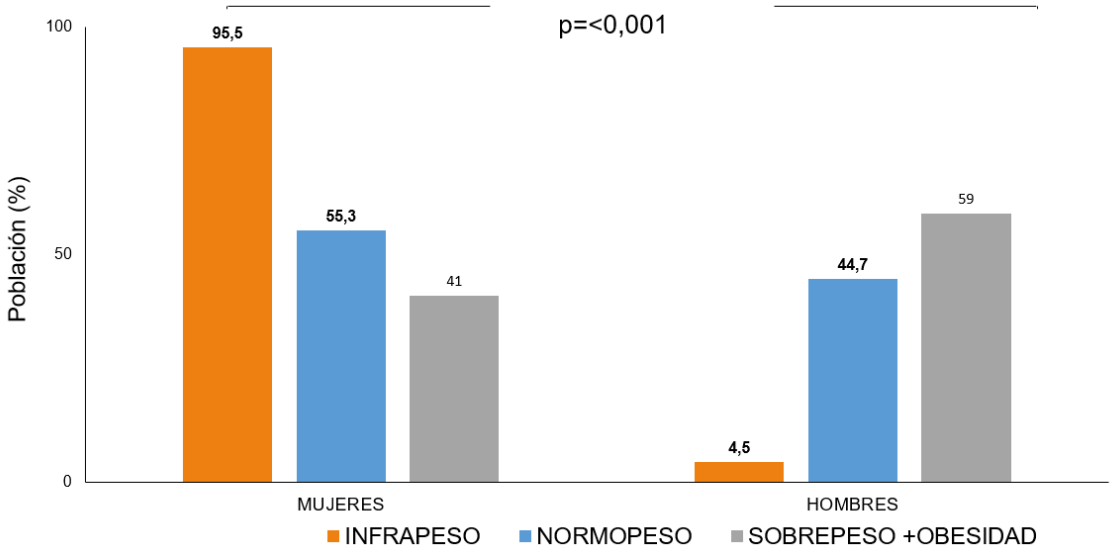


Figura 13: Influencia del género en el IMC.

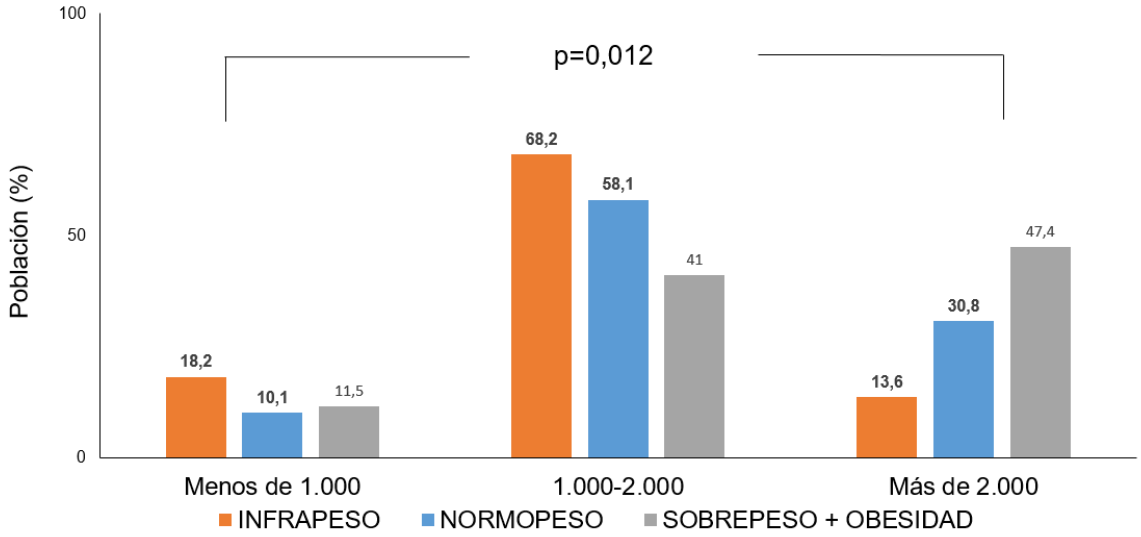


Figura 14: Influencia del estatus económico en el IMC.

En cuanto a la relación del IMC con la adherencia a la dieta mediterránea, los resultados demuestran que las personas con sobrepeso tienen una mayor adherencia a la dieta mediterránea (Figura 15).

Paradójicamente, las personas obesas no alcanzaron diferencias significativas entre aquellas que seguían una buena adherencia a la dieta mediterránea, respecto a los que tenían una baja adherencia a la dieta mediterránea (Figura 15). También hay que tener en cuenta que la valoración de sobrepeso se realizó utilizando el cálculo del IMC, y como se ha comentado en la introducción de este trabajo de tesis, no siempre resulta ser un método fiable de valoración, con lo que podríamos estar clasificando a las personas erróneamente, pudiendo existir por lo tanto cierto sesgo en los resultados observados.

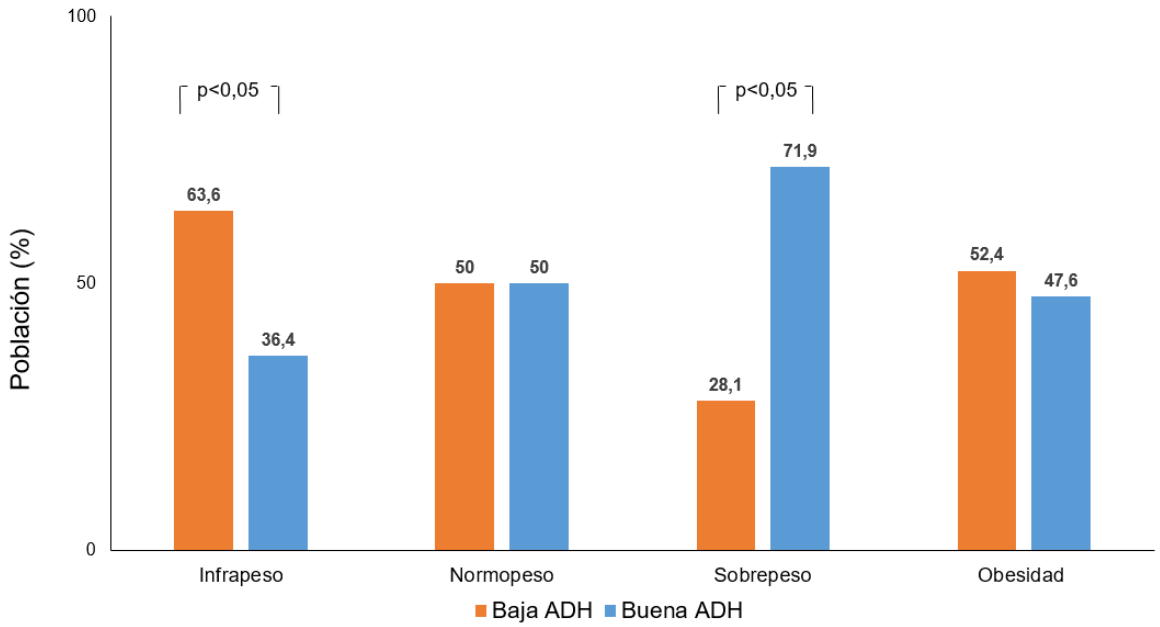


Figura 15: Adherencia a la dieta mediterránea según el IMC.

Las personas con IMC menor a 18,5 kg/m^2 (22 personas de la muestra) demostraron con mayor frecuencia baja adherencia a la dieta mediterránea. Probablemente esta observación tenga una relevancia muy relativa ya que lo más probable que la ingesta calórica independientemente de la dieta sea deficitaria.

5. Análisis genético de la población.

La distribución de genotipos se ha evaluado para el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) mediante el uso de la prueba chi-cuadrado. Un valor p de más de 0.05 significa acuerdo con HWE, tal y como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 10):

Tabla 10: Distribución de genotipos Hardy-Weinberg (HWE)

Variante Genética	Valor P HWE	Frec. Alelo Min	Alelo Min	Eq. aa	Alelo ancestral	Eq. aa	Posición aa
LEP ***(rs104894023)***	1.000	0.08	T	N/A	C	N/A	N/A
LEPR ***(rs1137100)***	0.439	0.26	G	Arginina	A	Lisina	Lys109Arg
MC4R ***(rs17782313)***	0.364	0.23	C	N/A	T	N/A	N/A
MC4R ***(rs571312)***	0.364	0.23	A	N/A	C	N/A	N/A
FTO ***(rs1556902)***	0.059	0.10	T	N/A	C	N/A	N/A
AGRP ***(rs5030980)***	0.029	0.08	T	Treonina	C	Alanina	Ala67Thr
UCP2 ***(rs660339)***	0.796	0.59	A	Valina	G	Alanina	Ala55Val
PNPLA3 ***(rs738409)***	0.339	0.22	C	Metionina	G	Isoleucina	Ile148Met
APO E ***(rs7412)***	0.059	0.10	T	Cisteína	C	Arginina	Arg176Cys
APO E ***(rs429358)***	0.166	0.15	C	Arginina	T	Cysteína	Cys130Arg
TCF7L2 ***(rs7903146)***	0.537	0.30	G	N/A	T	N/A	N/A
ADRB2 ***(rs1042713)***	0.727	0.38	A	Arginina	G	Glicina	Gly16Arg
ADRB3 ***(rs4994)***	0.120	0.13	G	Arginina	A	Triptófano	Trp64Arg
PGC1-α ***(rs8192678)***	0.657	0.35	T	Serina	C	Glicina	Gly487Ser
PGC1-α ***(rs6821591)***	0.999	0.50	C	N/A	T	N/A	N/A

Frecuencia Alelo Minoritario = Frec. Alelo Min; Alelo Minoritario = Alelo Min; Equivalente aminoacídico = Eq aa. Posición Aminoácido = Posición aa.

Se analizaron los polimorfismos asociados a genes relacionados con el metabolismo de nutrientes, el ciclo saciedad/hambre y el ejercicio físico.

En cuanto al ciclo saciedad-hambre (Tabla 11) se han analizado polimorfismos de un nucleótido asociados a los siguientes genes: LEP, LEPR, MC4R, FTO, AGRP. En cuanto al gen de la leptina, en el SNP rs104894023 la población presentó homocigosis en el alelo C. en el gen que codifica al receptor de la leptina, el polimorfismo rs1137100 en más del 50% tenía en homocigosis el alelo A. De hecho, más del 90% de la población tenía el alelo A (AA, AG), lo que se ha asociado a una mayor actividad del receptor (Tabla 11). En el caso del gen del MC4R se han analizado dos polimorfismos: el rs571312, en el que se observó una mayor frecuencia en la población del alelo G, y en el caso del polimorfismo rs17782313 del alelo T (Tabla 11). En el polimorfismo del gen FTO analizado, rs1556902, el alelo más frecuente fue el C (Tabla 11). Por último, otro gen asociado al ciclo saciedad-hambre que se analizó fue el AGRP, y en concreto el polimorfismo rs5030980 (Tabla 11). El alelo más frecuente para este polimorfismo del AGRP fue el C. Además, como se observa en la tabla 11, más del 80% de la población en estudio mostró homocigosis en el alelo C (Tabla 11).

TABLA 11. Distribución de los polimorfismos relacionados con el ciclo saciedad/hambre en la población de estudio.

			TOTAL n = 308 **(%)**
Saciedad-Hambre	**LEP** ***rs104894023***	C/C	280 (90,9)
		C/T	0 (0,0)
		T/T	0 (0,0)
		CC/CT	280 (90,9)
		TT/CT	0 (0,0)
	LEPR ***rs1137100***	A/A	162 (52,6)
		A/G	100 (32,5)
		G/G	20 (6,5)
		AA/AG	262 (91,6)
		GG/AG	120 (39,0)
	MC4R ***rs571312***	A/A	16 (5,2)
		A/C	76 (24,7)
		C/C	178 (57,8)
		AA/AC	92 (29,9)
		CC/AC	254 (82,5)
	MC4R ***rs17782313***	C/C	14 (4,5)
		C/T	77 (25,0)
		T/T	185 (60,1)
		CC/CT	91 (29,5)
		TT/CT	262 (85,1)
	FTO ***rs1556902***	C/C	241 (78,2)
		C/T	28 (9,1)
		T/T	2 (0,6)
		CC/CT	269 (87,3)
		TT/CT	30 (9,7)
	AGRP ***rs5030980***	C/C	255 (82,8)
		C/T	28 (9,1)
		T/T	2 (0,6)
		CC/CT	283 (91,9)
		TT/CT	30 (9,7)

En el análisis de la genética asociada al metabolismo de hidratos de carbono, se han tenido en cuenta dos genes (Tabla 12): el gen PNPLA3 y el gen UCP2. En el análisis del gen PNPLA3 en el polimorfismo analizado rs738409, se ha observado una mayor frecuencia de la presencia del alelo C (Tabla 12). Tanto la forma homocigota (CC) como heterocigota (CG) tiene una frecuencia semejante en la población algo superior de 40% (Tabla 12). El genotipo menos frecuente para este polimorfismo fue el GG (Tabla 12). En cuanto al polimorfismo rs660339 del gen UCP2, se observó que algo más del 50% de la población tenía genotipo TT, siendo además el alelo T el más frecuente (Tabla 12). Para el metabolismo de los lípidos, se estudiaron dos polimorfismos del gen de la apolipoproteína E. Recordemos que el efecto de esta depende de la isoforma que presente, la E2, la E3 o la E4. En el caso del polimorfismo rs7412, más del 80% de los individuos presentan homocigosis en C, y algo más del 70% tenían homocigosis en el alelo T del rs429358 (Tabla 12). Esto significaría la existencia de una tendencia a la isoforma E3 asociada a una mejor metabolización de las grasas y unos niveles más bajos de colesterol.

Otro polimorfismo analizado fue el rs7903146 del TCF7L2, también asociado al metabolismo de la grasa. El alelo más frecuente fue el C, que se distribuyó de forma similar entre el genotipo CC y CT.

TABLA 12. Distribución de los polimorfismos relacionados con el metabolismo de nutrientes en la población de estudio.

			TOTAL n = 308 **(%)**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3** ***rs738409***	C/C	130 (42,2)
		C/G	126 (40,9)
		G/G	22 (7,1)
		CC/GC	256 (83,1)
		GG/GC	148 (48,1)
	UCP2 ***rs660339***	C/C	18 (5,8)
		C/T	106 (34,4)
		T/T	158 (51,3)
		CC/CT	124 (40,3)
		TT/CT	264 (85,7)
Metabolismo de grasas	**APO E** ***rs7412***	C/C	253 (82,1)
		C/G	25 (8,1)
		G/G	2 (0,6)
		CC/GC	278 (90,3)
		GG/GC	27 (8,8)
	APO E ***rs429358***	C/C	5 (1,6)
		C/T	54 (17,5)
		T/T	220 (71,4)
		CC/CT	59 (19,2)
		TT/CT	274 (89,0)
	TCF7L2 ***rs7903146***	C/C	126 (40,9)
		C/T	128 (41,6)
		T/T	27 (8,8)
		CC/CT	254 (82,5)
		TT/CT	155 (50,3)

TABLA 13. Distribución de los haplotipos del gen ApoE en la población de estudio.

	ISOFORMAS	TOTAL n (%)
Haplotipos APOE	**e2/e2**	2 (0,8)
	e2/e3	18 (6,8)
	e2/e4	7 (2,6)
	e3/e3	192 (72,2)
	e3/e4	47 (17,7)
	e4/e4	0 (0,0)

En el estudio genético realizado, también se determinaron polimorfismos de genes relacionados con el ejercicio físico (Tabla 13). En cuanto a los polimorfismos del PGC1α que se han estudiado, el rs6821591 y el rs8192678. En el caso del rs6821591, más del 35% de la población presenta heterocigosis, y el 30,8% homocigosis en el alelo T (Tabla 13). Por otra parte, en el polimorfismo rs8192678, el 44,5% de los individuos tiene el alelo CC en homocigosis.

TABLA 14. Distribución de los polimorfismos relacionados con el efecto del ejercicio físico en nuestra población de estudio.

			TOTAL n = 308 **(%)**
Ejercicio físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	75 (24,4)
		C/T	110 (35,7)
		T/T	95 (30,8)
		CC/CT	185 (60,1)
		TT/CT	205 (90,9)
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	137 (44,5)
		C/T	102 (33,1)
		T/T	37 (12,0)
		CC/CT	239 (77,6)
		TT/CT	139 (45,1)
	ADRB2 *rs1042713*	A/A	44 (14,3)
		A/G	125 (40,6)
		G/G	101 (32,8)
		AA/AG	169 (54,9)
		GG/AG	226 (73,4)
	ADRB3 *rs4994*	A/A	235 (76,3)
		A/G	42 (13,6)
		G/G	4 (1,3)
		AA/AG	277 (89,9)
		GG/AG	281 (91,2)

En cuanto a los genes ADRB2 y ADRB3, los polimorfismos rs1042713 y rs4994 tuvieron en el primer caso el alelo G como el más frecuente, y en el segundo caso, el del ADRB3, el alelo A como el más frecuente (Tabla 14). En este sentido, el polimorfismo rs499 del gen ADRB3, el 76,3% de la población presentaba el alelo A en homocigosis (Tabla 14).

6. Relación de los polimorfismos con el IMC.

Considerando el análisis genético de nuestra población, se analizó la posible relación del IMC con los diferentes polimorfismos. Después de analizar los polimorfismos asociados al ciclo de hambre/saciedad, no se han encontrado diferencias significativas entre estos cada uno de los polimorfismos analizados y el IMC (Tabla 15). Tampoco existen diferencias significativas con estos polimorfismos y el IMC haciendo sumatorio de los alelos de riesgo.

No se encontraron tampoco diferencias significativas entre los polimorfismos asociados al metabolismo de hidratos de carbono y el IMC (Tabla 16). En el estudio de la relación de las isoformas de ApoE con el IMC no se observaron diferencias significativas entre las diferentes isoformas de la ApoE y el valor de índice de masa corporal (Figura 16).

TABLA 15: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre e IMC.

			IMC	Valor P
Saciedad-Hambre	**LEP *rs104894023***	C/C	23,31±4,15	N/A
		C/T	0,0±0,0	
		T/T	0,0±0,0	
		CC/CT	23,31±4,15	N/A
		TT/CT	0,0±0,0	
	LEPR *rs1137100*	A/A	23,31±4,15	0,790
		A/G	23,43±5,16	
		G/G	22,66±4,28	
		AA/AG	23,33±4,40	0,775
		GG/AG	23,21±4,91	
	MC4R *rs571312*	A/A	24,00±5,90	0,882
		A/C	23,49±5,64	
		C/C	23,41±3,93	
		AA/AC	23,64±5,66	0,652
		CC/AC	23,42±4,27	
	MC4R *rs17782313*	C/C	23,91±6,44	0,791
		C/T	23,57±5,56	
		T/T	23,25±3,96	
		CC/CT	23,66±5,74	0,472
		TT/CT	23,30±4,27	
	FTO *rs1556902*	C/C	23,43±4,65	0,954
		C/T	23,51±4,35	
		T/T	22,47±3,56	
		CC/CT	23,43±4,63	0,947
		TT/CT	23,38±4,27	
	AGRP *rs5030980*	C/C	23,31±4,37	0,556
		C/T	23,47±5,86	
		T/T	19,90±0,25	
		CC/CT	23,32±4,44	0,714
		TT/CT	23,02±5,60	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar del índice de masa corporal (IMC).

TABLA 16: Polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes e IMC.

			IMC	Valor P
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	23,07±4,04	0,472
		C/G	23,70±4,97	
		G/G	22,84±4,95	
		CC/CG	23,27±4,36	0,633
		GG/CG	23,47±4,95	
	UCP2 *rs660339*	C/C	22.12±2,92	0,475
		C/T	23,27±4,50	
		T/T	23,48±4,62	
		GC/CT	23,97±4,17	0,304
		TT/CT	23,42±4,48	
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	23,41±4,73	0,871
		C/G	23,40±3,60	
		G/G	25,13±1,47	
		CC/CG	23,40±4,67	0,795
		GG/CG	23,63±3,40	
	APO E *rs429358*	C/C	20,32±2,08	0,248
		C/T	23,00±4,54	
		T/T	23,50±4,57	
		CC/CT	22,58±4,34	0,152
		TT/CT	23,44±4,56	
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	22,72±3,47	0,016
		C/T	23,53±4,59	
		T/T	25,39±7,35	
		CC/CT	23,00±3,89	0,007
		TT/CT	24,10±5,57	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar del índice de masa corporal (IMC).

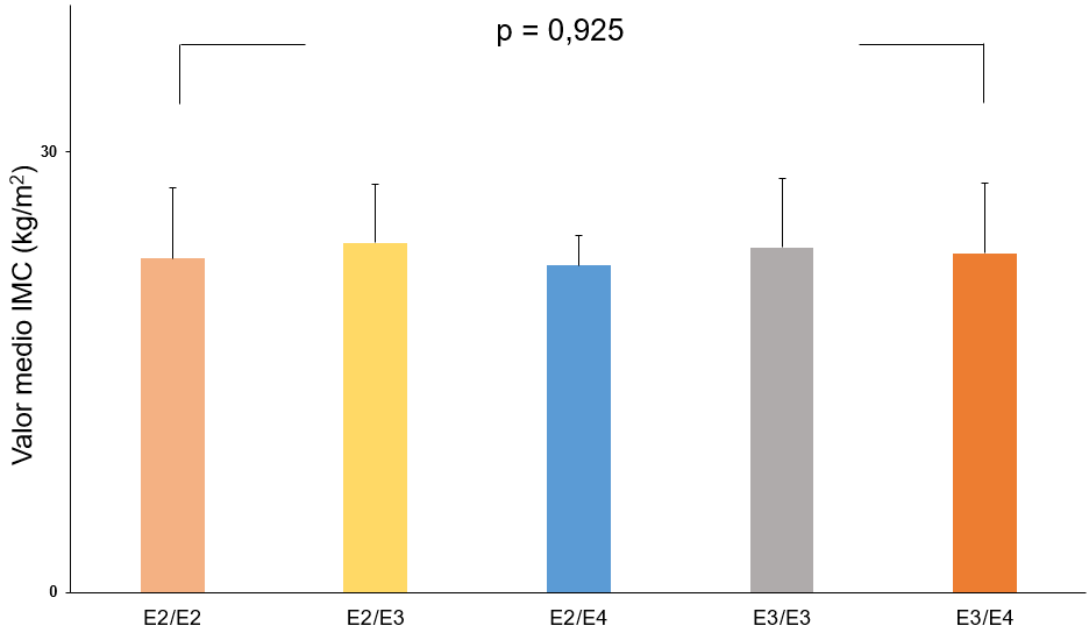


Figura 16: Relación del IMC con las isoformas del gen APOE.

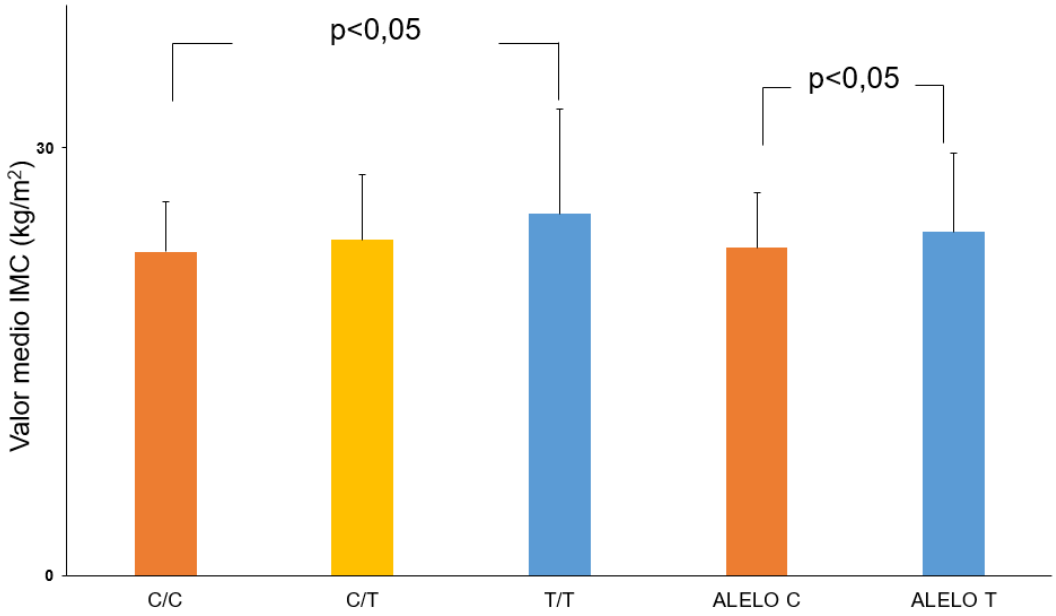


Figura 17: Relación del IMC con el polimorfismo rs79031456 del gen TCF7L2 asociado al metabolismo de la grasa.

Sin embargo, el polimorfismo rs7903146 del gen sí demostró diferencias estadísticamente significativas entre el genotipado en función del IMC (Figura 17). Así, los homocigotos en el alelo T mostraron índice de masa corporal

ligeramente mayores, pero que alcanzaron significación estadística que los homocigotos CC o heterocigotos CT (Tabla 16). Por otra parte, ninguno de los genes asociados al ejercicio físico que se analizaron, demostraron tener diferencias estadísticas con respecto al IMC (Tabla 17).

TABLA 17: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico e IMC.

			IMC	Valor P
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA** ***rs6821591***	C/C	23,26±5,80	0,960
		C/T	23,29±3,93	
		T/T	23,44±4,15	
		CC/CT	23,27±5,07	0,775
		TT/CT	23,38±4,05	
	PGC1-ALFA ***rs8192678***	C/C	23,39±5,13	0,556
		C/T	23,75±4,14	
		T/T	22,80±3,73	
		CC/CT	23,48±4,86	0,740
		TT/CT	23,35±3,97	
	ADRB2 ***rs1042713***	A/A	23,58±5,55	0,953
		A/G	23,33±4,27	
		G/G	23,38±4,57	
		AA/AG	23,43±4,81	0,859
		GG/AG	23,35±4,44	
	ADRB3 ***rs4994***	A/A	23,19±4,60	0,430
		A/G	24,18±4,32	
		G/G	23,13±4,27	
		AA/AG	23,27±4,57	0,272
		GG/AG	24,01±4,24	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar del índice de masa corporal (IMC).

Posteriormente, se realizó el análisis de la relación de los polimorfismos con el IMC agrupando este índice en tres categorías: infrapeso con IMC menor

de 18.5 kg/m^2, normopeso con un IMC entre 18.5 y 24.99 kg/m^2 y la combinación sobrepeso/obesidad con un IMC mayor o igual a 25 kg/m^2. Como se observa en la tabla 18, no había diferencias significativas entre los polimorfismos asociados al ciclo de saciedad-hambre y estas tres categorizaciones del IMC. Tampoco se observaron diferencias significativas al comparar la mayoría de las variantes genéticas relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono y las tres categorías de IMC (Tabla 19).

Sólo se observaron diferencias significativas al relacionar el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 con el IMC agrupado en tres categorías (Figura 18). Así, en las personas con normopeso era más frecuente encontrar en homocigosis CC, mientras que en las personas con sobrepeso/obesidad o infrapeso fue más frecuente encontrar CG en heterocigosis (Tabla 19). También en las personas con infrapeso fue más frecuente encontrar GG en homocigosis que lo observado en las personas con normopeso o sobrepeso y obesidad (Tabla 19).

En cuanto al metabolismo de las grasas, sólo se han encontrado diferencias significativas entre los alelos del rs429358 del gen ApoE haciendo el sumatorio de estos (Figura 19). Los polimorfismos rs429358 y rs7412 del gen del ApoE pueden expresar diferentes haplotipos según el alelo que presenten en cada uno de los polimorfismos. En este caso, se ha evaluado el IMC según el haplotipo de la apolipoproteína E que expresa nuestra población y no se encontraron diferencias significativas (Tabla 20). En los demás polimorfismos del metabolismo de las grasas no se han encontrado diferencias significativas

entre los polimorfismos analizados y el índice de masa corporal agrupado en categorías (Tabla 19).

TABLA 18: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre e IMC agrupado.

			IMC			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Saciedad -Hambre	**LEP *rs104894023***	C/C	19 (100,0)	192 (100,0)	69 (100,0)	1,000
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	19 (100,0)	192 (100,0)	69 (100,0)	N/A
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	LEPR *rs1137100*	A/A	13 (65,0)	107 (55,7)	42 (60,0)	0,812
		A/G	5 (25,0)	71 (37,0)	24 (34,3)	
		G/G	2 (10,0)	14 (7,3)	4 (5,7)	
		AA/AG	31 (77,5)	285 (74,2)	108 (77,1)	0,743
		GG/AG	9 (22,5)	99 (25,8)	32 (22,9)	
	MC4R *rs571312*	A/A	1 (5,3)	11 (6,1)	4 (5,6)	0,688
		A/C	8 (42,1)	50 (27,9)	18 (25,0)	
		C/C	10 (52,6)	118 (65,9)	50 (69,4)	
		AA/AC	10 (26,3)	72 (20,1)	26 (18,1)	0,525
		CC/AC	28 (73,7)	286 (79,9)	118 (81,9)	
	MC4R *rs17782313*	C/C	1 (5,3)	9 (4,8)	4 (5,6)	0,901
		C/T	7 (36,8)	52 (28,0)	18 (25,4)	
		T/T	11 (57,9)	125 (67,2)	49 (69,0)	
		CC/CT	9 (23,7)	70 (18,8)	26 (18,3)	0,743
		TT/CT	29 (76,3)	302 (81,2)	116 (81,7)	
	FTO *rs1556902*	C/C	15 (88,2)	163 (89,1)	63 (88,7)	0,894
		C/T	2 (11,8)	18 (9,8)	8 (11,3)	
		T/T	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	
		CC/CT	32 (94,1)	344 (94,0)	134 (94,4)	0,987
		TT/CT	2 (5,9)	22 (6,0)	8 (5,6)	
	AGRP *rs5030980*	C/C	16 (80,0)	177 (90,8)	62 (88,6)	0,409
		C/T	4 (20,0)	16 (8,2)	8 (11,4)	
		T/T	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	36 (90,9)	370 (94,9)	132 (94,3)	0,443
		TT/CT	4 (10,0)	20 (5,1)	8 (8,7)	

TABLA 19: Polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes y e IMC agrupado.

			IMC			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	5 (25,0)	99 (52,4)	26 (37,7)	0,005
		C/G	10 (50,0)	78 (41,3)	38 (55,1)	
		G/G	5 (25,0)	12 (6,3)	5 (7,2)	
		CC/CG	20 (50,0)	276 (73,0)	90 (65,2)	0,005
		GG/CG	20 (50,0)	102 (27,0)	48 (34,8)	
	UCP2 *rs660339*	C/C	1 (5,3)	14 (7,3)	3 (4,2)	0,643
		C/T	9 (47,4)	67 (34,9)	30 (42,3)	
		T/T	9 (47,4)	111 (70,3)	38 (24,1)	
		CC/CT	11 (28,9)	95 (24,7)	36 (25,4)	0,849
		TT/CT	27 (71,1)	289 (75,3)	106 (74,6)	
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	18 (90,0)	170 (90,4)	65 (90,3)	0,945
		C/G	2 (10,0)	17 (9,0)	6 (8,3)	
		G/G	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (1,4)	
		CC/CG	38 (95,0)	357 (94,9)	136 (94,4)	0,972
		GG/CG	2 (5,0)	19 (5,1)	8 (5,6)	
	APO E *rs429358*	C/C	1 (5,3)	4 (2,1)	0 (0,0)	0,111
		C/T	3 (15,8)	43 (22,8)	8 (11,3)	
		T/T	15 (78,9)	142 (75,1)	63 (88,7)	
		CC/CT	5 (13,2)	51 (13,5)	8 (5,6)	0,041
		TT/CT	33 (86,8)	327 (86,5)	134 (94,4)	
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	9 (45,0)	90 (47,4)	27 (38,0)	0,366
		C/T	8 (40,0)	86 (45,3)	34 (47,9)	
		T/T	3 (15,0)	14 (7,4)	10 (14,1)	
		CC/CT	26 (65,0)	266 (70,0)	88 (62,0)	0,204
		TT/CT	14 (35,0)	114 (30,0)	54 (38,0)	

TABLA 20: Haplotipos ApoE e IMC.

HAPLOTIPOS ApoE	**INFRAPESO** (<18.5 kg/m2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m2) **n (%)**	**SOBREPESO+ OBESIDAD** (>25 kg/m2) **n (%)**	**Valor P**
e2/e2	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (1,4)	0,577
e2/e3	2 (11,1)	11 (6,2)	5 (7,1)	
e2/e4	0 (0,0)	6 (3,4)	1 (1,4)	
e3/e3	13 (72,2)	123 (69,1)	56 (80,0)	
e3/e4	3 (16,7)	37 (20,8)	7 (10,0)	
e4/e4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

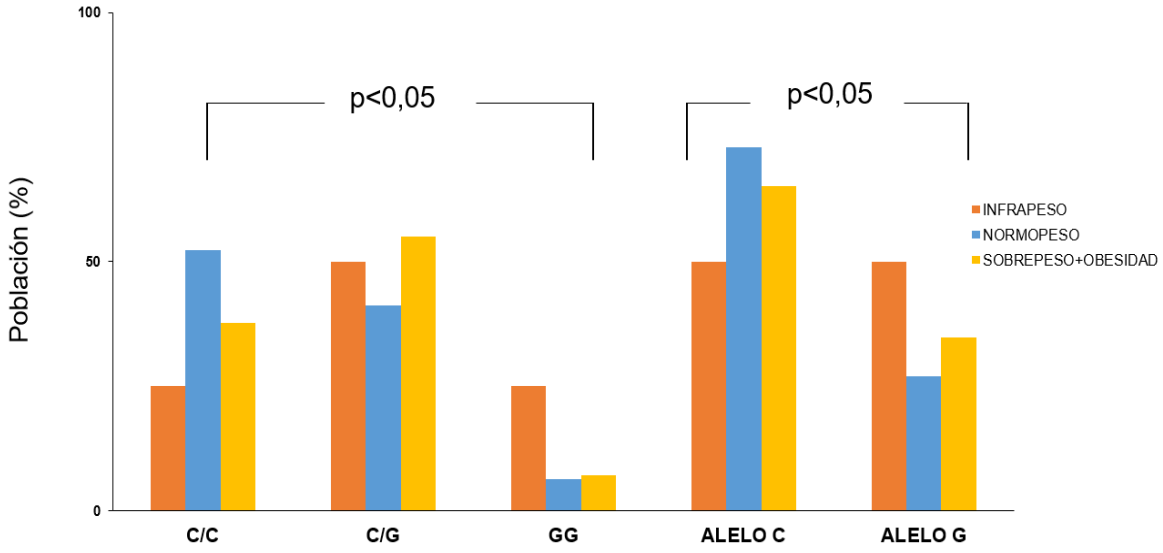


Figura 18: Relación del IMC agrupado con el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 de metabolización de los hidratos de carbono.

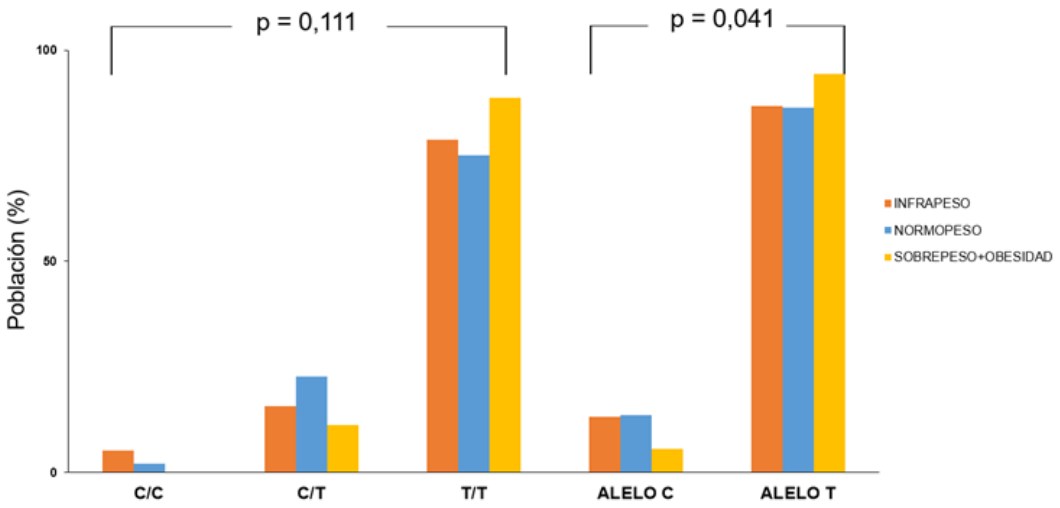


Figura 19: Relación del IMC agrupado con el polimorfismo rs429358 del gen APOE de metabolización de grasas.

En el análisis de los polimorfismos relacionados con el ejercicio físico, tampoco se encontraron diferencias significativas con el IMC clasificado en tres categorías (Tabla 21).

TABLA 21: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico e IMC agrupado.

			IMC			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	7 (33,3)	53 (28,2)	15 (21,1)	0,477
		C/T	8 (38,1)	76 (40,4)	26 (36,6)	
		T/T	6 (28,6)	59 (31,4)	30 (42,3)	
		CC/CT	22 (52,4)	182 (48,4)	56 (39,4)	0,137
		TT/CT	20 (47,6)	194 (51,6)	86 (60,6)	
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	9 (52,9)	99 (52,7)	29 (40,8)	0,461
		C/T	5 (29,4)	65 (34,6)	32 (45,1)	
		T/T	3 (17,6)	24 (12,8)	10 (14,1)	
		CC/CT	23 (67,6)	263 (69,9)	90 (63,4)	0,359
		TT/CT	11(32,4)	113 (30,1)	52 (36,6)	
	ADRB2 rs1042713	A/A	6 (31,6)	25 (13,8)	13 (18,6)	0,239
		A/G	6 (31,6)	90 (49,7)	29 (41,4)	
		G/G	7 (36,8)	66 (36,5)	28 (40,0)	
		AA/AG	18 (47,4)	140 (38,7)	55 (39,3)	0,580
		GG/AG	20 (52,6)	222 (61,3)	85 (60,7)	
	ADRB3 *rs4994*	A/A	17 (81,0)	161 (85,6)	57 (79,2)	0,490
		A/G	3 (14,3)	25 (13,3)	14 (19,4)	
		G/G	1 (4,8)	2 (1,1)	1 (1,4)	
		AA/AG	37 (88,1)	347 (92,3)	128 (91,1)	0,370
		GG/AG	5 (11,9)	29 (7,7)	16 (11,1)	

7. Relación de polimorfismos con la adherencia a la dieta mediterránea.

Se analizó si podría existir alguna relación entre los SNPs analizados de los diferentes genes y la adherencia a la dieta mediterránea como se muestra en la Tabla 22. El análisis de los polimorfismos genéticas relacionadas con el ciclo saciedad-hambre no demostró ninguna significación estadística con la mayor o menor adherencia a la dieta mediterránea (Tabla 22).

Tampoco se encontró relación entre los genotipos de los polimorfismos asociados al metabolismo de hidratos de carbono y de grasas, con una baja o alta adherencia a la dieta mediterránea. En el caso del gen de la Apolipoproteína E (ApoE), no encontramos diferencias significativas entre las distintas isoformas de la ApoE respecto a la adherencia a la dieta mediterránea (Tabla 24).

TABLA 22: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre y adherencia a la dieta mediterránea.

			ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Saciedad-Hambre	**LEP** ***rs104894023***	C/C	133 (100,0)	147 (100,0)	1,000
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	266 (100,0)	294 (100,0)	N/A
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)	
	LEPR ***rs1137100***	A/A	75 (55,1)	87 (59,6)	0,639
		A/G	9 (6,6)	11 (7,5)	
		G/G	136 (100,0)	146 (100,0)	
		AA/AG	202 (74,3)	222 (76,0)	0,628
		GG/AG	70 (25,7)	70 (24,0)	
	MC4R ***rs571312***	A/A	9 (7,0)	7 (4,9)	0,617
		A/C	38 (29,7)	38 (26,8)	
		C/C	81 (63,3)	97 (68,3)	
		AA/AC	56 (21,9)	52 (18,3)	0,301
		CC/AC	200 (78,1)	232 (81,7)	
	MC4R ***rs17782313***	C/C	9 (6,9)	5 (3,4)	0,335
		C/T	38 (29,2)	39 (26,7)	
		T/T	83 (63,8)	102 (69,9)	
		CC/CT	56 (21,5)	49 (16,8)	0,155
		TT/CT	204 (78,5)	243 (83,2)	
	FTO ***rs1556902***	C/C	117 (89,3)	124 (88,6)	0,385
		C/T	14 (10,7)	14 (10,0)	
		T/T	0 (0,0)	2 (1,4)	
		CC/CT	248 (94,7)	262 (93,6)	0,592
		TT/CT	14 (5,3)	18 (6,4)	
	AGRP ***rs5030980***	C/C	119 (88,8)	136 (90,1)	0,942
		C/T	14 (10,4)	14 (9,3)	
		T/T	1 (0,7)	1 (0,7)	
		CC/CT	252 (94,0)	286 (94,7)	0,728
		TT/CT	16 (6,0)	16 (5,3)	

TABLA 23: Polimorfismos asociados al ciclo metabolismo de hidratos de carbono y de grasas y adherencia a la dieta mediterránea.

			ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3** ***rs738409***	C/C	60 (45,5)	70 (47,9)	0,211
		C/G	65 (49,2)	61 (41,8)	
		G/G	7 (5,3)	15 (10,3)	
		CC/CG	185 (70,1)	201 (68,8)	0,751
		GG/CG	79 (29,9)	91 (31,2)	
	UCP2 ***rs660339***	C/C	11 (8,1)	7 (4,8)	0,247
		C/T	45 (33,3)	61 (41,5)	
		T/T	79 (58,5)	79 (53,7)	
		CC/CT	67 (24,8)	75 (25,5)	0,849
		TT/CT	203 (75,2)	219 (74,5)	
Metabolismo de grasas	**APO E** ***rs7412***	C/C	115 (88,5)	138 (92,0)	0,598
		C/G	14 (10,8)	11 (7,3)	
		G/G	1 (0,8)	1 (0,7)	
		CC/CG	244 (93,8)	287 (95,7)	0,332
		GG/CG	16 (6,2)	13 (4,3)	
	APO E ***rs429358***	C/C	3 (2,3)	2 (1,4)	0,758
		C/T	24 (18,0)	30 (20,5)	
		T/T	106 (79,7)	114 (78,1)	
		CC/CT	30 (11,3)	34 (11,6)	0,892
		TT/CT	236 (88,7)	258 (88,4)	
	TCF7L2 ***rs7903146***	C/C	60 (45,1)	66 (44,6)	0,623
		C/T	58 (43,6)	70 (47,3)	
		T/T	15 (11,3)	12 (8,1)	
		CC/CT	178 (66,9)	202 (68,2)	0,737
		TT/CT	88 (33,1)	94 (31,8)	

TABLA 24: Haplotipos ApoE y adherencia a la dieta mediterránea.

HAPLOTIPOS ApoE	Baja ADH <9 n (%)	Buena ADH ≥9 n (%)	Valor P
e2/e2	0 (0,0)	2 (1,4)	0,499
e2/e3	11 (8,8)	7 (5,0)	
e2/e4	3 (2,4)	4 (2,8)	
e3/e3	90 (72,0)	102 (72,3)	
e3/e4	21 (16,8)	26 (18,4)	
e4/e4	0 (0,0)	0 (0,0)	

En cuanto a los SNPs estudiados con respecto al ejercicio físico, tampoco parecen estar asociados a la adherencia a la dieta mediterránea, tal y como se muestra en la tabla 25.

TABLA 25: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico y adherencia a la dieta mediterránea.

			ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA		
			Baja ADH <9 n (%)	**Buena ADH ≥9 n (%)**	**Valor P**
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	37 (27,8)	38 (25,9)	0,853
		C/T	50 (37,6)	60 (40,8)	
		T/T	46 (34,6)	49 (33,3)	
		CC/CT	124 (46,6)	136 (46,3)	0,932
		TT/CT	142 (53,4)	158 (53,7)	
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	64 (50,8)	73 (48,7)	0,590
		C/T	48 (38,1)	54 (36,0)	
		T/T	14 (11,1)	23 (15,3)	
		CC/CT	176 (69,8)	200 (66,7)	0,425
		TT/CT	76 (30,2)	100 (33,3)	
	ADRB2 *rs1042713*	A/A	20 (15,9)	24 (16,7)	0,980
		A/G	59 (46,8)	66 (45,8)	
		G/G	47 (37,3)	54 (37,5)	
		AA/AG	99 (39,3)	114 (39,6)	0,944
		GG/AG	153 (60,7)	174 (60,4)	
	ADRB3 *rs4994*	A/A	111 (83,5)	124 (83,8)	0,521
		A/G	19 (14,3)	23 (15,5)	
		G/G	3 (2,3)	1 (0,7)	
		AA/AG	241 (90,6)	271 (91,6)	0,692
		GG/AG	25 (9,4)	25 (8,4)	

8. Relación del ejercicio físico con el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea.

Finalmente, se analizó la posible relación entre el resultado de IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), que puntúa la intensidad del ejercicio físico, con el índice de masa corporal y con la adherencia a la dieta mediterránea mediante la correlación Rho de Spearman (Tabla 26). En cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea, se muestra que hay un mayor valor de IPAQ cuando la adherencia es mayor. Es decir, existe una asociación positiva entre el valor de IPAQ y la adherencia a la dieta mediterránea (Tabla 26).

TABLA 26: Correlaciones entre IPAQ y la adherencia a la dieta mediterránea.

	Valor Rho Spearman	**Valor P**
IPAQ/Adherencia	0.268	<0.001

9. Impacto del género en el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea e influencia de la nutrigenética.

9.1 Descripción de la población según el género.

La población de estudio se divide en 168 mujeres y 140 hombres. La media de edad de las mujeres es de 21,6 años y la de los hombres de 24,2 años (Tabla 27). La mayoría de la población tanto en hombres como en mujeres presenta normopeso, siendo la media de IMC en mujeres de 22,6 kg/m^2 y de 24 kg/m^2 en hombres. Hay un mayor porcentaje de infrapeso en mujeres, de más de un 10%, mientras que en hombres no llega al 1%. El porcentaje de sobrepeso en hombres fue mayor que en mujeres.

El porcentaje de comorbilidades en hombres fue ligeramente más alto en hombres que en mujeres, destacando el asma como enfermedad más frecuente en ambos grupos (Tabla 27). Por otra parte, el porcentaje de fumadores activos fue mayor en mujeres que en hombres, sin embargo, el porcentaje de exfumadores fue mayor en hombres, más del 40%. En cuanto al consumo de alcohol, los hombres parecen tener un consumo ligeramente mayor de bebidas alcohólicas tanto destiladas como fermentadas (Tabla 27).

TABLA 27: Análisis descriptivo de la población clasificada por género.

			MUJERES		HOMBRES	
			TOTAL n = 308 (%)	**Media ± Desviación estándar**	**TOTAL n = 308 (%)**	**Media ± Desviación estándar**
Edad				21,64±5,60		23,21±6,15
IMC	<18.5 kg/m^2		21 (12,5)	22,67±5,12	1 (0,7)	24,05±3,43
	18.5 – 24.99 kg/m^2		115 (68,5)		93 (66,4)	
	25-29.99 kg/m^2		19 (11,3)		38 (27,1)	
	≥30 kg/m^2		13 (7,7)		8 (5,7)	
Enfermedades concomitantes	Cáncer	No	168 (100,0)		140 (100,0)	
		Sí	0 (0,0)		0 (0,0)	
	Infarto agudo de miocardio	No	167 (99,4)		140 (100,0)	
		Sí	1 (0,6)		0 (0,0)	
	Angina de pecho	No	168 (100,0)		138 (98,6)	
		Sí	0 (0,0)		2 (1,4)	
	Diabetes Mellitus 2	No	168 (100,0)		139 (99,3)	
		Sí	0 (0,0)		1 (0,7)	
	Apnea del sueño	No	166 (98,8)		138 (98,6)	
		Sí	2 (1,2)		2 (1,4)	
	Asma	No	143 (85,1)		116 (82,9)	
		Sí	25 (14,9)		24 (17,1)	
Tabaquismo activo	No		121 (72,0)		106 (75,7)	
	Sí		41 (28,0)		34 (24,3)	
Exfumador	No		123 (73,2)		82 (58,6)	
	Sí		45 (26,8)		58 (41,4)	
Consumo de alcohol	Destilado	No	92 (54,8)		69 (49,3)	
		Sí	76 (45,2)		71 (50,7)	
	Fermentado	No	91 (54,2)		58 (41,4)	
		Sí	77 (45,8)		82 (58,6)	

9.2 Factores sociodemográficos de la población según el género.

En cuanto al análisis de los factores sociodemográficos de la población estratificada por género, no existe mucha diferencia entre los porcentajes en cuanto a población y estudios. La frecuencia de población de más de 50.000

habitantes fue el porcentaje más alto tanto en hombres como en mujeres (Tabla 28). En la población de estudio, el nivel de estudios más frecuente es el de estudios secundarios, siendo ligeramente más alto el porcentaje de hombres con estudios universitarios que en mujeres. En relación al estatus económico, más del 60% de las mujeres se sitúan entre los 1.000-2.000 euros mensuales, sin embargo, casi el 50% de los hombres tienen unos ingresos de más de 2.000 euros al mes (Tabla 28). En ambos grupos, la profesión más frecuente es la de estudiantes, seguida por técnicos y profesionales intelectuales en hombres, y por trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores en mujeres (Tabla 28).

TABLA 28. Factores sociodemográficos de la población clasificada por género.

		MUJERES n = 168 **(%)**	**HOMBRES n =** 140 **(%)**
Población en la que vive	Más de 50.000 habitantes	82 (48,82)	91 (65,0)
	20.000 – 50.000 habitantes	38 (22,6)	28 (20,0)
	20.000 – 2.500 habitantes	30 (17,9)	19 (13,6)
	Menos de 2.500 habitantes	18 (10,7)	2 (1,4)
Estudios	Primarios	2 (1,2)	2 (1,4)
	Secundarios	142 (84,5)	104 (74,3)
	Universitarios	24 (14,3)	34 (24,3)
Estatus económico	Menos de 1.000	24 (14,3)	10 (7,1)
	Entre 1.000 – 2.000	107 (63,7)	63 (45,0)
	Más de 2.000	37 (22,0)	67 (47,9)
Profesión	Directores y gerentes	1 (0,6)	1 (0,7)
	Técnicos y profesionales científicos e intelectuales	7 (4,2)	10 (7,1)
	Técnicos: profesionales de apoyo	4 (2,4)	3 (2,1)
	Empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina	3 (1,8)	7 (5,0)
	Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores	13 (7,7)	7 (5,0)
	Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y de la construcción	0 (0,0)	1 (0,7)
	Operadores de instalaciones y maquinaria, montadores	1 (0,6)	0 (0,0)
	Ocupaciones elementales	0 (0,0)	1 (0,7)
	Estudiante	128 (76,2)	99 (70,7)
	En paro	5 (3,0)	3 (2,1)
	Ocupaciones militares	0 (0,0)	1 (0,7)
	Deportista	6 (3,6)	7 (5,0)

9.3 Consumo medio de alimentos incluidos en el cuestionario medas según el género.

El consumo medio de alimentos relacionados con la dieta mediterránea se realizó mediante el cuestionario MEDAS. El cuestionario, demostró un consumo medio bastante parecido en ambos grupos. Cabe destacar que el consumo de pescado y marisco y de frutos secos fue ligeramente mayor en hombres, mientras que las mujeres tenían un mayor consumo de repostería comercial que los hombres (Tabla 29).

TABLA 29. Alimentos relacionados con la dieta mediterránea en función del género

	MUJERES (n=168)	**HOMBRES (n=140)**
	Raciones	**Raciones**
Aceite de oliva	2,99±1,61	2,71±1,49
Verduras y hortalizas	1,55±1,26	1,52±1,31
Fruta	1,94±1,35	2,03±1,45
Carnes rojas	1,53±1,20	1,74±1,14
Mantequilla, margarina, nata	0,31±0,70	0,35±0,65
Bebidas azucaradas	0,70±1,25	0,80±1,34
Vino	0,31±0,75	0,53±1,87
Legumbres	2,24±1,25	2,52±1,69
Pescado y mariscos	1,78±1,20	2,35±1,64
Repostería comercial	3,44±3,39	2,79±2,78
Frutos secos	1,79±1,81	2,40±2,69
Sofrito	3,25±2,35	3,50±2,49

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar de raciones de alimentos.

Además, a partir de este cuestionario, se ha podido analizar la adherencia a la dieta mediterránea tanto en hombres como en mujeres. En la figura 20, podemos observar que no existen diferencias estadísticamente significativas en el % de mujeres y hombres con buena o baja adherencia a la dieta mediterránea (Figura 20). En el cuestionario MEDAS, la media de la puntuación obtenida por las mujeres fue de 8,49 ± 1,80, media muy parecida a la de los hombres que fue de 8,65 ± 1,82 (media ± desviación estándar)

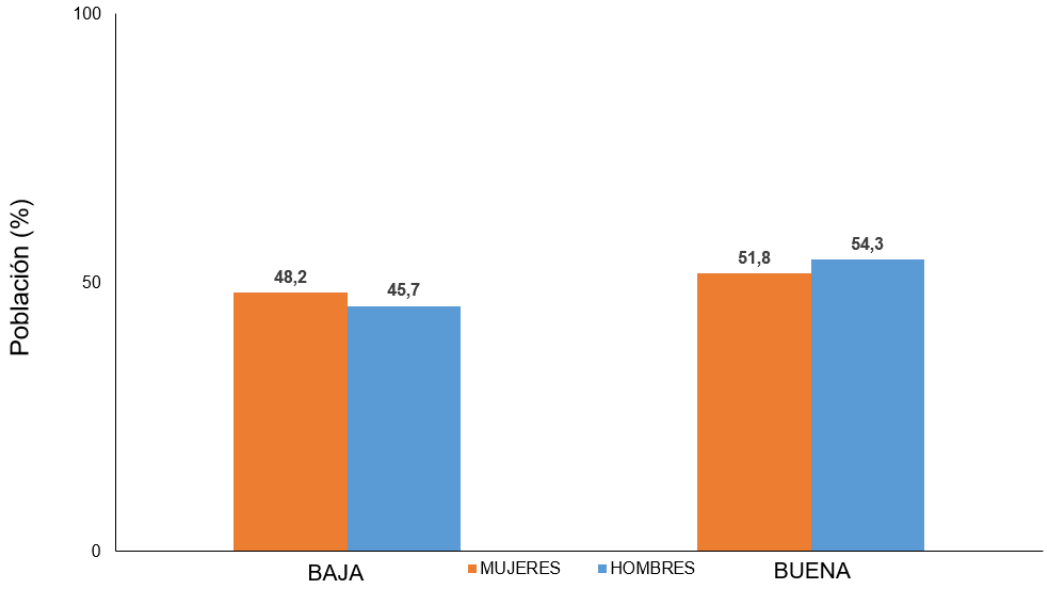


Figura 20: Valoración de la adherencia a la dieta mediterránea según el género.

La adherencia a la dieta mediterránea puede verse condicionada por ciertos factores de riesgo, como el estrés, las horas de sueño y por otros factores sociodemográficos analizados en este estudio (Tabla 30). El género, relacionado con estos factores de riesgo, también puede modificar la adherencia a la dieta mediterránea.

TABLA 30: Valoración de la Dieta Mediterránea en función de diferentes variables según el género.

		MUJERES			HOMBRES		
		Baja n=81 (%)	**Buena n=87 (%)**	**Valor P**	**Baja n=64 (%)**	**Buena n=76 (%)**	**Valor P**
Población	Más de 50.000 habitantes	40 (49,4)	42 (48,3)	0,810	34 (53,1)	57 (75,0)	0,055
	Entre 20.000 – 50.000 habitantes	18 (22,2)	20 (23,0)		18 (28,1)	10 (13,2)	
	Entre 20.000 – 2.500 habitantes	16 (19,8)	14 (16,1)		11 (17,2)	8 (10,5)	
	Menos de 2.500 habitantes	7 (8,6)	11 (12,6)		1 (1,6)	1 (1,3)	
Estudios	Primaros	0 (0,0)	2 (2,3)	0,045	2 (3,1)	0 (0,0)	0,129
	Secundarios	74 (91,4)	68 (78,2)		50 (78,1)	54 (71,1)	
	Universitarios	7 (8,6)	17 (19,5)		12 (18,8)	22 (28,9)	
Estatus económico	Menos de 1.000	13 (16,0)	11 (12,6)	0,700	4 (6,3)	6 (7,9)	0,867
	Entre 1.000 – 2.000	52 (64,2)	55 (63,2)		28 (43,8)	35 (46,1)	
	Más de 2.000	16 (19,8)	21 (24,1)		32 (50,0)	35 (46,1)	
Tabaquismo	No	53 (65,4)	68 (78,2)	0,066	48 (75,0)	58 (76,3)	0,856
	Sí	28 (34,6)	19 (21,8)		16 (25,0)	18 (23,7)	
Horas de sueño	Menos de 8 horas	68 (84,0)	73 (83,9)	0,994	52 (81,3)	55 (72,4)	0,217
	Más de 8 horas	13 (16,0)	14 (16,1)		12 (18,8)	21 (27,6)	
Bebidas alcohólicas destiladas	No	40 (49,4)	52 (59,8)	0,176	28 (43,8)	41 (53,9)	0,229
	Sí	41 (50,6)	35 (40,2)		36 (56,3)	35 46,1)	
Bebidas alcohólicas fermentadas	No	42 (51,9)	49 (56,3)	0,561	25 (39,1)	33 (43,4)	0,602
	Sí	39 (48,1)	38 (43,7)		39 (60,9)	43 (56,6)	

En nuestra población de estudio, no hemos encontrado diferencias significativas en hombres y mujeres en cuanto a la población en la que viven y la adherencia a la dieta mediterránea, aunque sí parece existir una tendencia casi significativa (p=0,055) a tener una mayor adherencia en los hombres que viven en poblaciones de más de 50.000 habitantes y una menor adherencia en hombres que viven en poblaciones de entre 20.000 y 50.000 habitantes (Tabla 30). El estatus económico y las horas de sueño no parecen influir en la

adherencia a la dieta mediterránea en nuestra población (Tabla 30). Uno de los factores que parece ser significativo en relación a la adherencia es el nivel de estrés en mujeres. En nuestra población, las mujeres estresadas tenían una puntuación más baja en cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea, que aquellas que no lo estaban (Figura 21). Por otra parte, las mujeres con estudios universitarios tienen una mayor adherencia, pero esta relación no fue significativa en hombres (Figura 22). Otros factores de riesgo como el tabaquismo o el consumo de alcohol (Figura 23) no mostraron influir en la adherencia a la dieta mediterránea en ninguno de los grupos (Tabla 30).

En cuanto al IMC, no se observaron diferencias significativas en la adherencia a la dieta mediterránea entre las cuatro categorías de este índice, tanto en mujeres como en hombres (Figura 24).

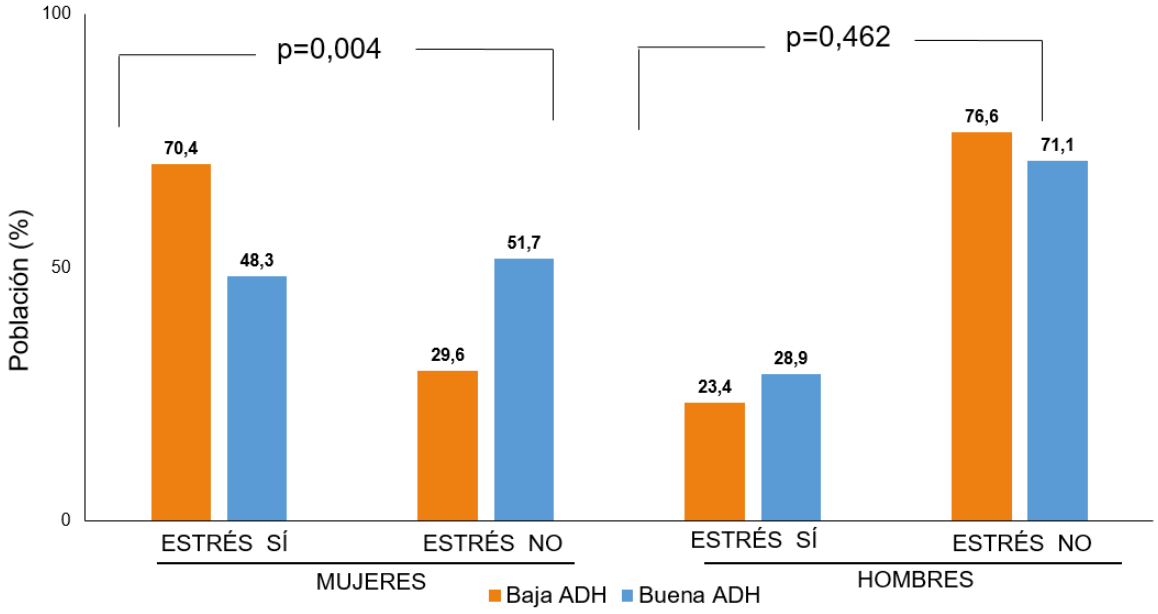


Figura 21: Adherencia a la dieta mediterránea y nivel de estrés según género.

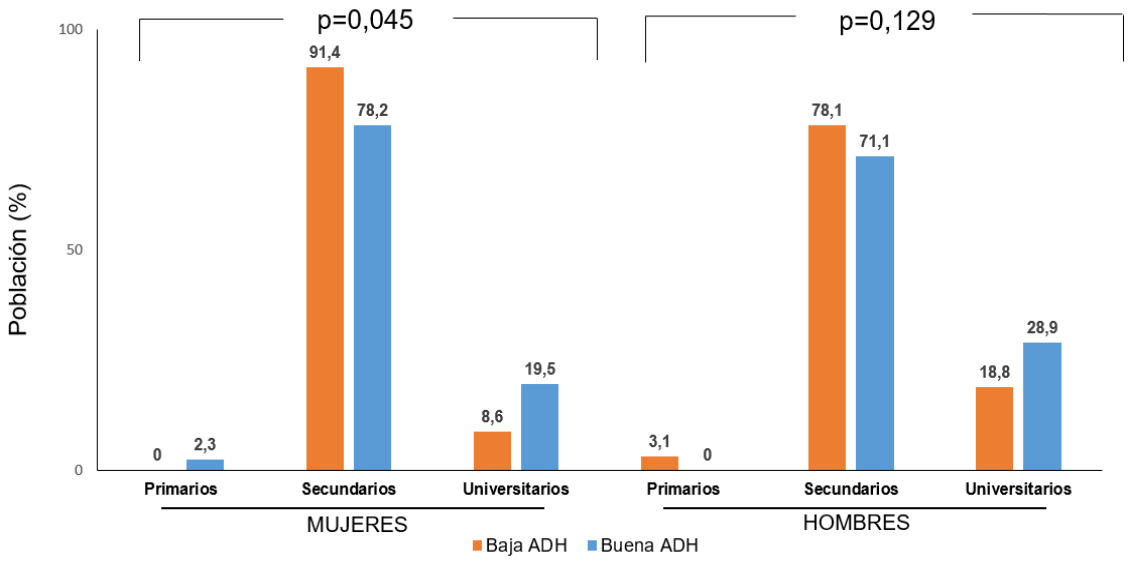


Figura 22: Adherencia a la dieta mediterránea y nivel de estudios según el género.

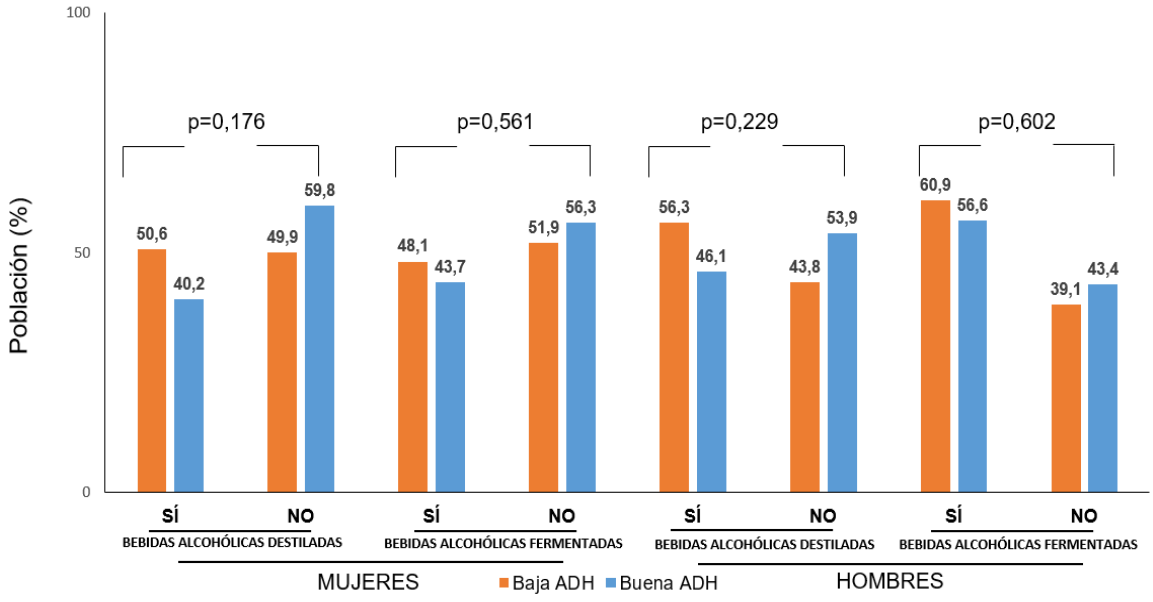


Figura 23: Adherencia a la dieta mediterránea y consumo de bebidas alcohólicas según el género.

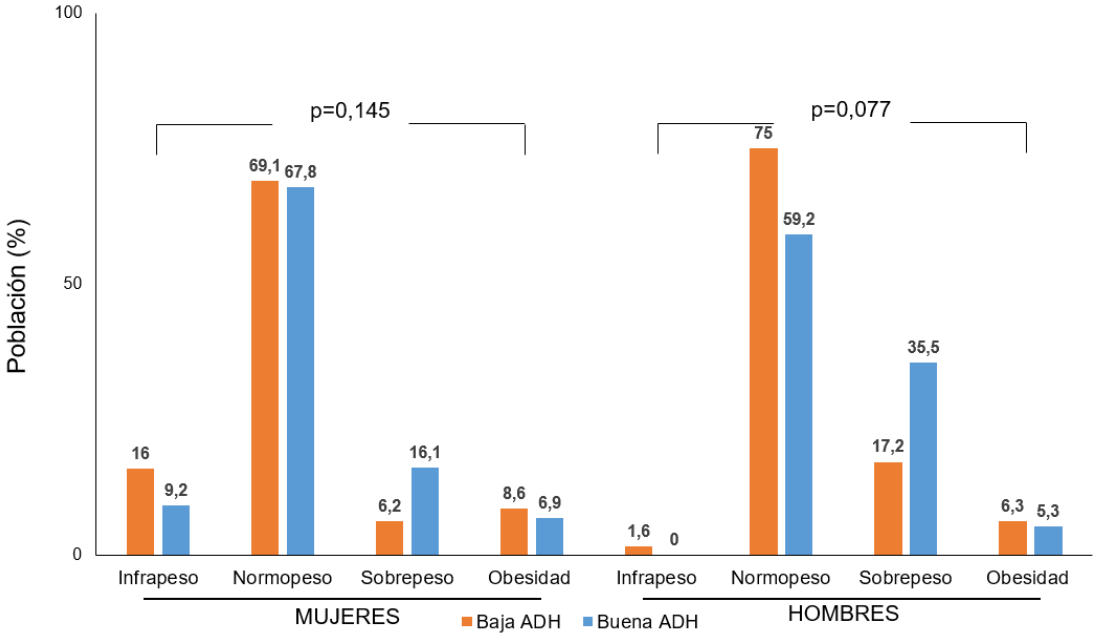


Figura 24: Adherencia a la dieta mediterránea e IMC según el género.

9.4 Relación del índice de masa corporal con diferentes variables según el género.

Se ha relacionado el índice de masa corporal con diferentes factores ambientales y factores sociodemográficos en función del género. En el caso de las mujeres, no encontramos diferencias entre el nivel de estudios, el estatus económico, el nivel de estrés y las horas de sueño respecto al IMC (Tabla 31). El tabaquismo, la población y el consumo de alcohol tampoco influye en el IMC de las mujeres de nuestra población de estudio (Tabla 31). En hombres tampoco encontramos esta relación (Tabla 32). Sin embargo, existe cierta tendencia en el caso de los estudios y del consumo de alcohol, en la que más del 80% de los hombres con normopeso tenían estudios secundarios y más del 35% de los hombres con sobrepeso y/u obesidad tenían estudios universitarios (Tabla 32). En cuanto al consumo de alcohol, más del 70% de los hombres con

sobrepeso u obesidad consumían bebidas alcohólicas fermentadas y más del 60% consumían bebidas alcohólicas fermentadas (Tabla 32).

TABLA 31: Valoración del IMC en función de diferentes variables en mujeres.

		MUJERES			
		INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Población	Más de 50.000 habitantes	11 (52,4)	56 (48,7)	15 (46,9)	0,914
	Entre 20.000 – 50.000 habitantes	5 (23,8)	25 (21,7)	8 (25,0)	
	Entre 20.000 – 2.500 habitantes	3 (14,3)	23 (20,0)	4 (12,5)	
	Menos de 2.500 habitantes	2 (9,5)	11 (9,6)	5 (15,6)	
Estudios	Primaros	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (3,1)	0,155
	Secundarios	17 (81,0)	96 (83,5)	29 (90,6)	
	Universitarios	3 (14,3)	19 (16,5)	2 (6,3)	
Estatus económico	Menos de 1.000	4 (19,0)	15 (13,0)	5 (15,6)	0,238
	Entre 1.000 – 2.000	15 (71,4)	76 (66,1)	16 (50,0)	
	Más de 2.000	2 (9,5)	24 (20,9)	11 (34,4)	
Tabaquismo	No	16 (76,2)	86 (74,8)	19 (59,4)	0,206
	Sí	5 (23,8)	29 (25,2)	13 (40,6)	
Horas de sueño	Menos de 8 horas	17 (81,0)	97 (84,3)	27 (84,4)	0,924
	Más de 8 horas	4 (19,0)	18 (15,7)	5 (15,6)	
Estrés	No	9 (42,9)	51 (44,3)	9 (28,1)	0,252
	Sí	12 (57,1)	64 (55,7)	23 (71,9)	
Bebidas alcohólicas destiladas	No	10 (47,6)	66 (57,4)	16 (50,0)	0,593
	Sí	11 (52,4)	49 (42,6)	16 (50,0)	
Bebidas alcohólicas fermentadas	No	9 (42,9)	61 (53,0)	21 (65,6)	0,243
	Sí	0 (0,0)	45 (48,4)	33 (71,7)	

TABLA 32: Valoración del IMC en función de diferentes variables en hombres.

		HOMBRES			
		INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Población	Más de 50.000 habitantes	1 (100,0)	57 (61,3)	33 (71,7)	0,844
	Entre 20.000 – 50.000 habitantes	0 (0,0)	20 (21,5)	8 (17,4)	
	Entre 20.000 – 2.500 habitantes	0 (0,0)	14 (15,1)	5 (10,9)	
	Menos de 2.500 habitantes	0 (0,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	
Estudios	Primaros	0 (0,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	0,060
	Secundarios	1 (100,0)	75 (80,6)	28 (60,9)	
	Universitarios	0 (0,0)	16 (17,2)	18 (39,1)	
Estatus económico	Menos de 1.000	0 (0,0)	6 (6,5)	4 (8,7)	0,381
	Entre 1.000 – 2.000	0 (0,0)	47 (50,5)	16 (34,8)	
	Más de 2.000	1 (100,0)	40 (43,0)	26 (56,5)	
Tabaquismo	No	1 (100,0)	70 (75,3)	35 (76,1)	0,846
	Sí	0 (0,0)	23 (24,7)	11 (23,9)	
Horas de sueño	Menos de 8 horas	1 (100,0)	67 (72,0)	39 (64,8)	0,214
	Más de 8 horas	0 (0,0)	26 (28,0)	7 (15,2)	
Estrés	No	1 (100,0)	71 (76,3)	31 (67,4)	0,443
	Sí	0 (0,0)	22 (23,7)	15 (32,6)	
Bebidas alcohólicas destiladas	No	0 (0,0)	52 (55,9)	17 (37,0)	0,067
	Sí	1 (100,0)	41 (44,1)	29 (63,0)	
Bebidas alcohólicas fermentadas	No	0 (0,0)	45 (48,4)	13 (28,3)	0,054
	Sí	1 (100,0)	48 (51,6)	33 71,7)	

9.5 Análisis genético de la población según el género.

Se han analizado diferentes polimorfismos de distintos genes asociados al ciclo saciedad-hambre, al metabolismo de hidratos de carbono, al metabolismo de grasas y al efecto de la combinación del ejercicio físico y dieta en el control del peso.

En la tabla 33 se ha analizado la distribución de los genotipos y los alelos de los distintos polimorfismos de genes asociados al ciclo de saciedad-hambre según el género. En el caso del rs104894023 del gen de la leptina, el total de la población tanto en hombres como en mujeres presentó homocigosis en alelo C. En cuanto al rs1137100 del gen del receptor de la leptina, más del 70% de la población presentó homocigosis en el alelo A en ambos grupos (Tabla 33). En relación al gen MC4R, se han analizados dos polimorfismos: el rs571312 y el rs17782313. En el primer polimorfismo, el alelo C fue el más frecuente en mujeres, representando más del 75%, y también en hombres, superando el 80%. En el rs17782313 del MC4R, el alelo más frecuente fue el T, tanto en mujeres, más del 79%, como en hombres, más del 81%. En hombres, el alelo C del rs1556902 del gen FTO, fue el más frecuente, representando el 94,4% de la población mientras que no hubo ningún individuo con homocigosis en el alelo C. En mujeres el alelo C de este polimorfismo fue, también el más frecuente (Tabla 33). Por último, el alelo C del rs5030980 del gen AGRP representó más del 90% de la población en ambos grupos (Tabla 33).

TABLA 33. Distribución de polimorfismos relacionados con el ciclo saciedad/hambre en la población de estudio según el género.

			MUJERES	HOMBRES
			TOTAL n = 168 (%)	**TOTAL n = 140 (%)**
Saciedad-Hambre	**LEP *rs104894023***	C/C	152 (100,0)	128 (100,0)
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)
		CC/CT	304 (100,0)	256 (100,0)
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)
	LEPR *rs1137100*	A/A	88 (56,8)	74 (58,3)
		A/G	56 (36,1)	44 (34,6)
		G/G	11 (7,1)	9 (7,1)
		AA/AG	232 (74,8)	192 (75,6)
		GG/AG	78 (25,2)	62 (24,4)
	MC4R *rs571312*	A/A	10 (6,9)	6 (4,8)
		A/C	42 (29,0)	34 (27,2)
		C/C	93 (64,1)	85 (68,0)
		AA/AC	62 (21,4)	46 (18,4)
		CC/AC	228 (78,6)	204 (81,6)
	MC4R *rs17782313*	C/C	10 (6,8)	4 (3,1)
		C/T	41 (27,7)	36 (28,1)
		T/T	97 (65,5)	88 (68,8)
		CC/CT	61 (20,6)	44 (17,2)
		TT/CT	235 (79,4)	212 (82,8)
	FTO *rs1556902*	C/C	131 (89,1)	110 (88,7)
		C/T	14 (9,5)	14 (11,3)
		T/T	2 (1,4)	0 (0,0)
		CC/CT	276 (93,9)	234 (94,4)
		TT/CT	18 (6,1)	14 (5,6)
	AGRP *rs5030980*	C/C	134 (87,0)	121 (92,4)
		C/T	18 (11,7)	10 (7,6)
		T/T	2 (1,3)	0 (0,0)
		CC/CT	286 (92,9)	252 (96,2)
		TT/CT	22 (7,1)	10 (3,8)

Para el metabolismo de los hidratos de carbono se han analizado dos polimorfismos diferentes de dos genes distintos: el rs738409 del PNPLA3 y el rs660339 del UCP2. En cuanto a nuestra población, el alelo C del rs738409 del gen PNPLA3 ha mostrado una frecuencia mayor tanto en hombres como en mujeres, en homocigosis y en heterocigosis. El alelo G de este mismo polimorfismo ha sido más frecuente en mujeres que en hombres en nuestra población. Por otra parte, el alelo T de rs660339 del gen UCP2, es el alelo más frecuente en nuestra población en los dos grupos, representando más del 70% en mujeres, y más del 75% en hombres (Tabla 34).

En la tabla 34, también se analiza la distribución de los polimorfismos relacionados con el metabolismo de las grasas, en concreto el rs7412 y el rs429358 del gen ApoE y el rs7903146 del gen TCF7L2. En el rs7412 del gen Apo E, el alelo más frecuente en ambos grupos es el C, con más del 90%, mientras que en el rs429358, el más frecuente en los dos grupos es el alelo T (Tabla 34). El gen de la apoliporoteína E presenta diferentes isoformas según el alelo en ambos polimorfismos. En la tabla 35 se muestra que la isoforma más común en hombres y en mujeres es la E3/E3, que se ha relacionado con una mejor metabolización de la grasa.

Por otra parte, el alelo c del el rs7903146 del gen TCF7L2, es el más frecuente tanto presentándose en homocigosis como en heterocigosis en hombres y en mujeres (Tabla 34).

TABLA 34. Distribución de los polimorfismos relacionados con el metabolismo de nutrientes en la población de estudio.

			MUJERES	HOMBRES
			TOTAL n = 168 **(%)**	**TOTAL n =** 140 **(%)**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	68 (45,3)	62 (48,4)
		C/G	66 (44,0)	60 (46,9)
		G/G	16 (10,7)	6 (4,7)
		CC/GC	202 (67,3)	184 (71,9)
		GG/GC	98 (32,7)	72 (28,1)
	UCP2 *rs660339*	C/C	9 (6,0)	9 (6,9)
		C/T	61 (40,4)	45 (34,4)
		T/T	81 (53,6)	77 (58,8)
		CC/CT	79 (26,2)	63 (24,0)
		TT/CT	223 (73,8)	199 (76,0)
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	140 (90,9)	113 (89,7)
		C/G	13 (8,4)	12 (9,5)
		G/G	1 (0,6)	1 (0,8)
		CC/GC	293 (95,1)	238 (94,4)
		GG/GC	15 (4,9)	14 (5,6)
	APO E *rs429358*	C/C	2 (1,4)	3 (2,3)
		C/T	29 (19,6)	25 (19,1)
		T/T	117 (79,1)	103 (78,6)
		CC/CT	33 (11,1)	31 (11,8)
		TT/CT	263 (88,9)	231 (88,2)
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	72 (46,8)	54 (42,5)
		C/T	68 (44,2)	60 (47,2)
		T/T	14 (9,1)	13 (10,2)
		CC/CT	212 (68,8)	168 (66,1)
		TT/CT	96 (31,2)	86 (33,9)

TABLA 35: Distribución de las isoformas ApoE según el género.

HAPLOTIPOS APOE	MUJERES	HOMBRES
	TOTAL n = 168 **(%)**	**TOTAL n =** 140 **(%)**
e2/e2	1 (0,7)	1 (0,8)
e2/e3	10 (6,9)	8 (6,6)
e2/e4	3 (2,1)	4 (3,3)
e3/e3	104 (72,2)	88 (72,1)
e3/e4	26 (18,1)	21 (17,2)
e4/e4	0 (0,0)	0 (0,0)

Por último, en el estudio de la distribución de genotipos y alelos en nuestra población también se incluyeron los polimorfismos asociados al ejercicio físico (Tabla 36). En cuanto al gen PGC1-α, se estudiaron dos polimorfismos: el rs6821591 y el rs8192678. En el caso del rs6821591, en mujeres el alelo T representó más del 50% de la población y en hombres, más del 55%, y en el rs8192678, el alelo C fue el más frecuente, teniendo el 52,3% de las mujeres el alelo en homocigosis y el 25,8% en heterocigosis, y los hombres, el 46,4% y el 38,4%, respectivamente (Tabla 36). Otros dos polimorfismos asociados al ejercicio físico que se han estudiado son el rs1042713 del ADRB2 y el rs4994 del ADRB3. En cuanto al primero, el 59,5% de las mujeres y más del 60% de los hombres presentaron el alelo G. El alelo A del rs4994 del ADRB3, fue el más frecuente tanto en hombres como en mujeres (Tabla 36).

TABLA 36. Distribución de los polimorfismos relacionados con el efecto del ejercicio físico en nuestra población de estudio.

			MUJERES	HOMBRES
			TOTAL n = 168 **(%)**	**TOTAL n =** 140 **(%)**
Ejercicio físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	44 (28,9)	31 (24,2)
		C/T	60 (39,5)	50 (39,1)
		T/T	48 (31,6)	47 (36,7)
		CC/CT	148 (48,7)	112 (43,8)
		TT/CT	156 (51,3)	144 (56,3)
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	79 (52,3)	58 (46,4)
		C/T	54 (35,8)	48 (38,4)
		T/T	18 (11,9)	19 (15,2)
		CC/CT	212 (70,2)	164 (65,6)
		TT/CT	90 (29,8)	86 (34,4)
	ADRB2 *rs1042713*	A/A	26 (17,7)	18 (14,6)
		A/G	67 (45,6)	58 (47,2)
		G/G	54 (36,7)	47 (38,2)
		AA/AG	119 (40,5)	94 (38,2)
		GG/AG	175 (59,5)	152 (61,8)
	ADRB3 *rs4994*	A/A	130 (85,5)	105 (81,4)
		A/G	20 (13,2)	22 (17,1)
		G/G	2 (1,3)	2 (1,6)
		AA/AG	280 (92,1)	232 (89,9)
		GG/AG	24 (7,9)	26 (10,1)

9.6 Relación de los polimorfismos con el IMC según el género.

Una de las relaciones a analizar es el IMC y los diferentes genes y el impacto del género sobre esta relación. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a los polimorfismos del ciclo saciedad-hambre y el IMC en ninguno de los géneros (Tabla 37).

TABLA 37: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre e IMC según el género.

			MUJERES		HOMBRES	
			IMC	Valor P	IMC	Valor P
Saciedad-Hambre	**LEP *rs104894023***	C/C	22,58±5,08	N/A	24,11±3,51	N/A
		C/T	0±0		0±0	
		T/T	0±0		0±0	
		CC/CT	22,58±5,08	N/A	24,11±3,51	N/A
		TT/CT	0±0		0±0	
	LEPR *rs1137100*	A/A	22,16±4,33	0,152	24,67±3,49	0,086
		A/G	23,58±6,39		23,23±2,98	
		G/G	21,00±2,65		24,70±5,13	
		AA/AG	22,50±4,92	0,602	24,34±3,42	0,181
		GG/AG	22,85±5,69		23,65±3,69	
	MC4R *rs571312*	A/A	23,44±7,25	0,908	24,95±2,83	0,876
		A/C	22,78±6,90		24,37±3,41	
		C/C	22,67±4,08		24,21±3,60	
		AA/AC	22,99±6,90	0,687	24,52±3,22	0,622
		CC/AC	22,69±4,70		24,24±3,55	
	MC4R *rs17782313*	C/C	23,19±7,38	0,903	25,71±3,17	0,593
		C/T	22,92±6,93		24,31±3,33	
		T/T	22,58±4,16		23,98±3,62	
		CC/CT	23,01±6,96	0,627	24,56±3,27	0,366
		TT/CT	22,64±4,74		24,04±3,56	
	FTO *rs1556902*	C/C	22,75±5,28	0,938	24,24±3,64	0,632
		C/T	23,26±5,55		23,75±2,90	
		T/T	22,47±3,56		0,0±0,0	
		CC/CT	22,77±5,27	0,808	24,21±3,58	0,640
		TT/CT	23,09±5,01		23,75±2,90	
	AGRP *rs5030980*	C/C	22,61±4,92	0,712	24,08±3,51	0,907
		C/T	23,04±6,86		24,22±3,62	
		T/T	19,89±0,24		0,0±0,0	
		CC/CT	22,64±5,04	0,883	24,09±3,50	0,908
		TT/CT	22,47±6,29		24,22±3,62	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar del IMC.

No obstante, analizando los polimorfismos relacionados con el metabolismo de las grasas y el IMC sí existen diferencias significativas en el rs7903146 del gen TCF7L2 en el grupo de hombres (Tabla 38). En este grupo, la media de IMC fue mayor en aquellos individuos que presentaban el alelo T, que aquellos con el alelo C. Esta diferencia, no fue significativa en mujeres (Tabla 38). En el resto de polimorfismos asociados al metabolismo de la grasa y al metabolismo de los hidratos de carbono, no se mostraron diferencias significativas en ninguno de los grupos (Tabla 39). En cuanto al gen ApoE, no encontramos diferencias significativas entre los diferentes haplotipos del gen y el IMC en ninguno de los grupos (Tabla 40).

TABLA 38: Relación del IMC con el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 en relación al género.

TCF7L2 rs7903146		IMC	Valor P
MUJERES	**CC**	22,13 ± 3,32	0,114
	CT	22,81± 5,29	
	TT	25,25 ± 9,91	
	CC/CT	22,35 ± 4,05	0,064
	TT/CT	23,52 ± 6,92	
HOMBRES	**CC**	23,47 ± 3,54	0,113
	CT	24,42 ± 3,48	
	TT	25,54 ± 3,29	
	CC/CT	23,81 ± 3,53	0,042
	TT/CT	24,76 ± 3,42	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar del IMC.

TABLA 39: Polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes e IMC según el género.

			MUJERES		HOMBRES	
			IMC	Valor P	IMC	Valor P
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	22,59±4,58	0,900	23,59±3,28	0,271
		C/G	22,86±5,74		24,61±3,77	
		G/G	22,24±5,51		24,41±2,77	
		CC/CG	22,67±4,97	0,975	23,93±3,47	0,180
		GG/CG	22,65±5,62		24,58±3,59	
	UCP2 *rs660339*	C/C	20,48±1,99	0,216	23,76±2,84	0,298
		C/T	22,15±4,65		24,78±3,83	
		T/T	23,18±5,60		23,78±3,30	
		CC/CT	21,77±4,24	0,091	24,49±3,57	0,341
		TT/CT	22,90±5,35		24,01±3,43	
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	22,73±5,41	0,813	24,23±3,54	0,986
		C/G	22,78±3,98		24,05±3,15	
		G/G	26,17±0,0		24,09±0,0	
		CC/CG	22,73±5,34	0,724	24,22±3,51	0,866
		GG/CG	23,23±3,87		24,06±2,90	
	APO E *rs429358*	C/C	20,16±2,85	0,520	20,42±2,11	0,195
		C/T	21,97±4,56		24,19±4,28	
		T/T	22,95±5,39		24,11±3,31	
		CC/CT	21,75±4,37	0,255	23,46±4,19	0,327
		TT/CT	22,85±5,30		24,12±3,41	
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	22,13±3,32	0,114	23,47±3,54	0,113
		C/T	22,81±5,29		24,42±3,48	
		T/T	25,25±9,91		25,54±3,29	
		CC/CT	22,35±4,05	0,064	23,81±3,53	0,042
		TT/CT	23,52±6,92		24,76±3,42	

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar del IMC.

TABLA 40: Haplotipos ApoE e IMC según el género.

HAPLOTIPOS ApoE	MUJERES		HOMBRES	
	IMC	Valor P	IMC	Valor P
e2/e2	26,17 ± 0,0	0,848	19,37 ± 0,0	0,708
e2/e3	23,36 ± 4,41		24,39 ±3,66	
e2/e4	20,85 ± 0,47		23,37 ± 2,07	
e3/e3	22,88 ± 5,56		24,28 ± 3,31	
e3/e4	22,10 ± 4,81		24,35 ± 4,60	
e4/e4	0,0 ± 0,0		0,0 ± 0,0	

En cuanto a los polimorfismos relacionados con el ejercicio físico, no se encontraron diferencias significativas en relación al IMC ni en hombres ni en mujeres (Tabla 41).

TABLA 41: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico e IMC según el género.

			MUJERES		HOMBRES	
			IMC	Valor P	IMC	Valor P
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	22,65±+6,49		24,12±4,62	
		C/T	22,61±4,38	0,912	24,08±3,15	0,995
		T/T	22,84±4,95		24,04±3,07	
		CC/CT	22,64±5,68	0,845	24,10±3,99	0,915
		TT/CT	22,75±4,71		24,05±3,08	
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	23,09±5,87		23,79±3,89	
		C/T	22,72±4,62	0,803	24,89±3,17	0,153
		T/T	22,24±4,39		23,33±2,99	
		CC/CT	23,00±5,56	0,477	24,11±3,71	0,850
		TT/CT	22,53±4,49		24,20±3,16	
	ADRB2 *rs1042713*	A/A	22,75±6,45		24,77±3,76	
		A/G	22,95±5,23	0,853	23,75±2,75	0,434
		G/G	22,41±4,64		24,48±4,26	
		AA/AG	22,86±5,74	0,694	24,14±3,17	0,893
		GG/AG	22,62±4,85		24,20±3,74	
	ADRB3 *rs4994*	A/A	22,57±5,32		23,95±3,37	
		A/G	23,34±4,39	0,617	24,95±4,20	0,319
		G/G	19,82±2,38		26,44±2,27	
		AA/AG	22,63±5,25	0,912	24,04±3,45	0,120
		GG/AG	22,75±4,27		25,17±3,94	

Los resultados se expresan como media±desviación estándar del IMC.

También se analizó el efecto del género sobre la relación de los polimorfismos asociados a diferentes funciones con el IMC, agrupando éste en tres categorías: infrapeso con IMC de menos de 18,5 kg/m^2, normopeso con

IMC entre 18,5 y 24,99 18,5 kg/m^2 y una única categoría para sobrepeso y obesidad con un IMC mayor o igual a 25 kg/m^2. En las tablas 42 y 43 se analizaron los polimorfismos del ciclo saciedad-hambre, y no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los polimorfismos y en ninguno de los grupos (Tablas 42-43).

No obstante, analizando los polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes encontramos una relación significativa entre el IMC y dos polimorfismos, uno asociado al metabolismo de los hidratos de carbono y otro al metabolismo de las grasas (Tablas 44 y 46). En el caso de las mujeres, no se mostraron diferencias significativas entre los diferentes haplotipos del gen de la ApoE y el IMC (Tabla 45). En mujeres con normopeso, el alelo C en homocigosis del polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 es más frecuente que el alelo G (Figura 25). Esta diferencia no fue significativa en hombres (Tabla 46). Sin embargo, los hombres mostraron diferencias significativas en cuanto al polimorfismo rs7412 de la apolipoproteína E en relación al IMC dividido en tres categorías (Figura 26). Además, en el grupo de los hombres, sí hubo diferencias significativas con respecto al IMC entre los diferentes haplotipos del gen ApoE (Figura 27)

TABLA 42: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre e IMC agrupado en mujeres.

			MUJERES			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Saciedad -Hambre	**LEP *rs104894023***	C/C	18 (100,0)	107 (100,0)	27 (100,0)	N/A
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	36 (100,0)	214 (100,0)	54 (100,0)	N/A
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	LEPR *rs1137100*	A/A	13 (68,4)	61 (56,5)	14	0,475
		A/G	4 (21,1)	39 (36,1)	13	
		G/G	2 (10,5)	8 (7,4)	1	
		AA/AG	30 (78,9)	161 (74,5)	41 (73,2)	0,807
		GG/AG	8 (21,1)	55 (25,5)	15 (26,8)	
	MC4R *rs571312*	A/A	1 (5,6)	7 (7,1)	2 (7,1)	0,653
		A/C	8 (44,4)	26 (26,3)	8 (28,6)	
		C/C	9 (50,0)	66 (66,7)	18 (64,3)	
		AA/AC	10 (27,8)	40 (20,2)	12	0,594
		CC/AC	26 (72,2)	158 (79,8)	44	
	MC4R *rs17782313*	C/C	1 (5,6)	7 (6,9)	2 (7,1)	0,845
		C/T	7 (38,9)	26 (25,5)	8 (28,6)	
		T/T	10 (55,6)	69 (67,6)	18 (64,3)	
		CC/CT	9 (25,0)	40 (19,6)	12 (21,4)	0,751
		TT/CT	27 (75,0)	164 (80,4)	44 (78,6)	
	FTO *rs1556902*	C/C	14 (87,5)	93 (90,3)	24 (85,7)	0,725
		C/T	2 (12,5)	8 (7,8)	4 (14,3)	
		T/T	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	
		CC/CT	30 (93,8)	194 (94,2)	52 (92,9)	0,935
		TT/CT	2 (6,3)	12 (5,8)	4 (7,1)	
	AGRP *rs5030980*	C/C	15 (78,9)	95 (88,0)	24 (88,9)	0,617
		C/T	4 (21,1)	11 (10,2)	3 (11,1)	
		T/T	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	
		CC/CT	34 (89,5)	201 (93,1)	51 (94,4)	0,646
		TT/CT	4 (10,5)	15 (6,9)	3 (5,6)	

TABLA 43: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre e IMC agrupado hombres.

			HOMBRES			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Saciedad -Hambre	**LEP *rs104894023***	C/C	1 (100,0)	85 (100,0)	42 (100,0)	N/A
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	2 (100,0)	170 (100,0)	84 (100,0)	N/A
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	LEPR *rs1137100*	A/A	0 (0,0)	46 (54,8)	28 (66,7)	0,444
		A/G	1 (100,0)	32 (38,1)	11 (26,2)	
		G/G	0 (0,0)	6 (7,1)	3 (7,1)	
		AA/AG	1 (50,0)	124 (73,8)	67 (79,8)	0,408
		GG/AG	1 (50,0)	44 (26,2)	17 (20,2)	
	MC4R *rs571312*	A/A	0 (0,0)	4 (5,0)	2 (4,5)	0,863
		A/C	0 (0,0)	24 (30,0)	10 (22,7)	
		C/C	1 (100,0)	52 (65,0)	32 (72,7)	
		AA/AC	0 (0,0)	32 (20,0)	14 (15,9)	0,581
		CC/AC	2 (100,0)	128 (80,0)	74 (84,1)	
	MC4R *rs17782313*	C/C	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (4,7)	0,800
		C/T	0 (0,0)	26 (31,0)	10 (23,3)	
		T/T	1 (100,0)	56 (66,7)	31 (72,1)	
		CC/CT	0 (0,0)	30 (17,9)	14 (16,3)	0,772
		TT/CT	2 (100,0)	138 (82,1)	72 (83,7)	
	FTO *rs1556902*	C/C	1 (100,0)	70 (87,5)	39 (90,7)	0,813
		C/T	0 (0,0)	10 (12,5)	4 (9,3)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	2 (100,0)	150 (93,8)	82 (95,3)	0,823
		TT/CT	0 (0,0)	10 (6,3)	4 (4,7)	
	AGRP *s5030980*	C/C	1 (100,0)	82 (94,3)	38 (88,4)	0,474
		C/T	0 (0,0)	5 (5,7)	5 (11,6)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	2 (100,0)	169 (97,1)	81 (94,2)	0,488
		TT/CT	0 (0,0)	5 (2,9)	5 (5,8)	

TABLA 44: Polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes y e IMC agrupado en mujeres.

			MUJERES			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	4 (21,1)	54 (51,9)	10 (37,0)	0,032
		C/G	10 (52,6)	41 (39,4)	15 (55,6)	
		G/G	5 (26,3)	9 (8,7)	2 (7,4)	
		CC/CG	18 (47,4)	149 (71,6)	35 (64,8)	0,012
		CG/GG	20 (52,6)	59 (28,4)	19 (35,2)	
	UCP2 *rs660339*	C/C	1 (5,6)	8 (7,6)	0 (0,0)	0,458
		C/T	9 (50,0)	42 (40,0)	10 (35,7)	
		T/T	8 (44,4)	55 (52,4)	18 (64,3)	
		CC/CT	11 (30,6)	58 (27,6)	10 (17,9)	0,274
		TT/CT	25 (69,4)	152 (72,4)	46 (82,1)	
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	18 (94,7)	95 (90,5)	27 (90,0)	0,325
		C/G	1 (5,3)	10 (9,5)	2 (6,7)	
		G/G	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	
		CC/CG	37 (97,4)	200 (95,2)	56 (93,3)	0,659
		GG/CG	1 (2,6)	10 (4,8)	4 (6,7)	
	APO E *rs429358*	C/C	1 (5,6)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,148
		C/T	3 (16,7)	24 (23,5)	2 (7,1)	
		T/T	14 (77,8)	77 (75,5)	26 (92,9)	
		CC/CT	5 (13,9)	26 (12,7)	2 (3,6)	0,132
		TT/CT	31 (86,1)	178 (87,3)	54 (96,4)	
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	8 (42,1)	50 (47,2)	14 (48,3)	0,832
		C/T	8 (42,1)	48 (45,3)	12 (41,4)	
		T/T	3 (15,8)	8 (7,5)	3 (10,3)	
		CC/CT	24 (63,2)	148 (69,8)	40 (69,0)	0,717
		TT/CT	14 (36,8)	64 (30,2)	18 (31,0)	

TABLA 45: Haplotipos ApoE e IMC agrupado en mujeres

HAPLOTIPOS ApoE	**MUJERES**			
	INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
e2/e2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,6)	0,384
e2/e3	1 (5,9)	7 (7,1)	2 (7,1)	
e2/e4	0 (0,0)	3 (3,0)	0 (0,0)	
e3/e3	13 (76,5)	68 (68,7)	23 (82,1)	
e3/e4	3 (17,6)	21 (21,2)	2 (7,1)	
e4/e4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

TABLA 46: Polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes e IMC agrupado en hombres.

			HOMBRES			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO + OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	1 (100,0)	45 (52,9)	16 (38,1)	0,421
		C/G	0 (0,0)	37 (43,5)	23 (54,8)	
		G/G	0 (0,0)	3 (3,5)	3 (7,1)	
		CC/CG	2 (100,0)	127 (74,7)	55 (65,5)	0,206
		CG/GG	0 (0,0)	43 (25,3)	29 (33,5)	
	UCP2 *rs660339*	C/C	0 (0,0)	6 (6,9)	3 (7,0)	0,296
		C/T	0 (0,0)	25 (28,7)	20 (46,5)	
		T/T	1 (100,0)	56 (64,4)	20 (46,5)	
		CC/CT	0 (0,0)	37 (21,3)	26 (30,2)	0,205
		TT/CT	2 (100,0)	137 (78,7)	60 (69,8)	
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	0 (0,0)	75 (90,4)	38 (90,5)	0,038
		C/G	1 (100,0)	7 (8,4)	4 (9,5)	
		G/G	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)	
		CC/CG	1 (50,0)	157 (94,6)	80 (95,2)	0,022
		GG/CG	1 (50,0)	9 (5,4)	4 (4,8)	
	APO E *rs429358*	C/C	0 (0,0)	3 (3,4)	0 (0,0)	0,529
		C/T	0 (0,0)	19 (21,8)	6 (14,0)	
		T/T	1 (100,0)	65 (74,7)	37 (86,0)	
		CC/CT	0 (0,0)	25 (14,4)	6 (7,0)	0,194
		TT/CT	2 (100,0)	149 (85,6)	80 (93,0)	
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	1 (100,0)	40 (47,6)	13 (31,0)	0,201
		C/T	0 (0,0)	38 (45,2)	22 (52,4)	
		T/T	0 (0,0)	6 (7,1)	7 (16,7)	
		CC/CT	2 (100,0)	118 (70,2)	48 (57,1)	0,070
		TT/CT	0 (0,0)	50 (29,8)	36 (42,9)	

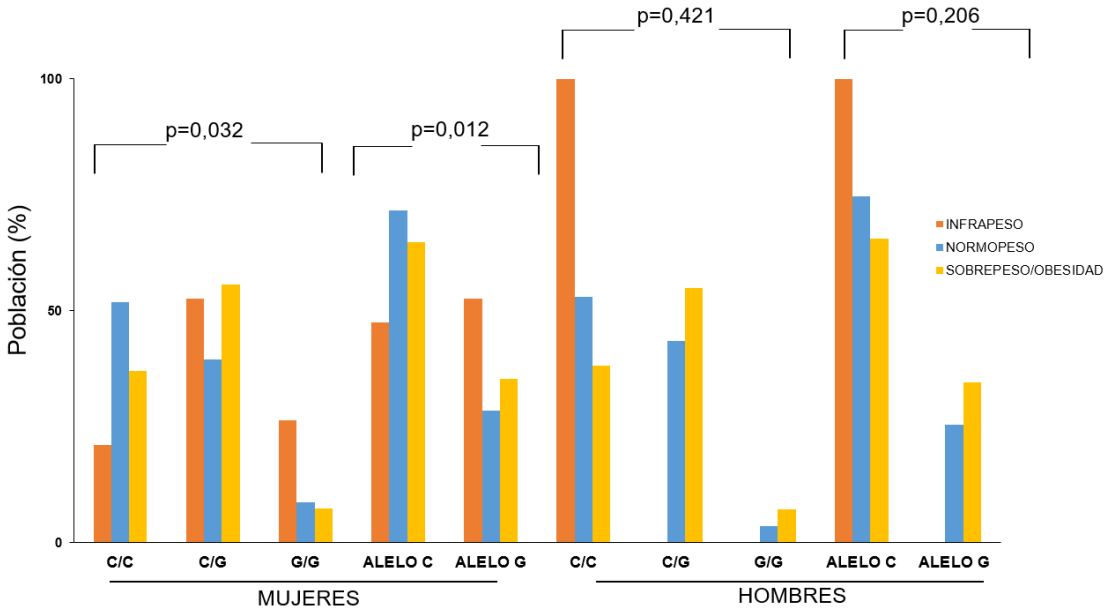


Figura 25: Relación del IMC agrupado con el polimorfismo rs738409 del PNPLA3 de metabolización de los hidratos de carbono según el género.

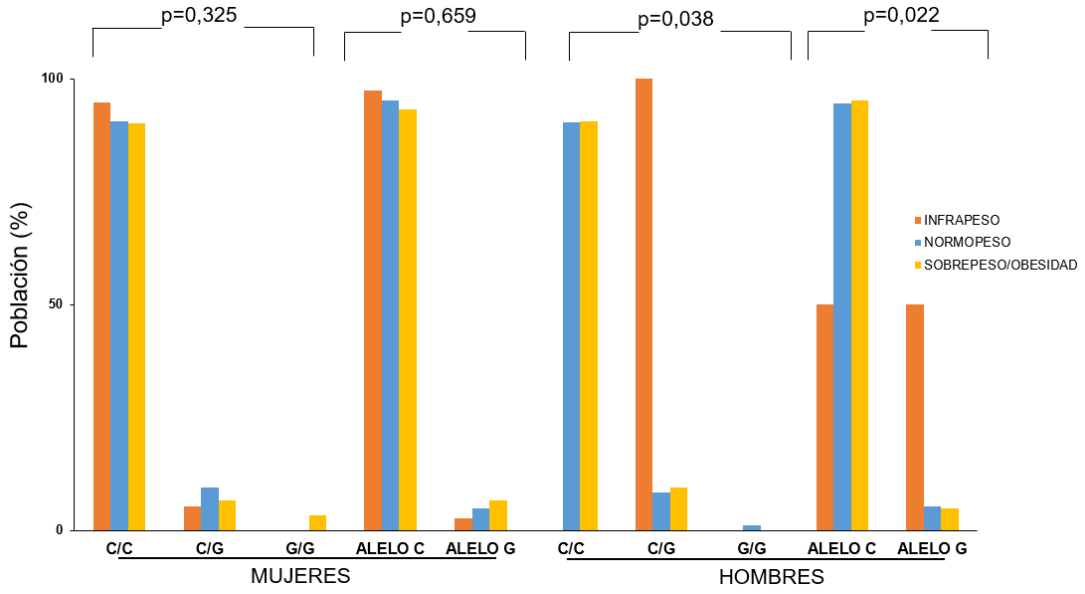


Figura 26: relación del IMC agrupado con el polimorfismo rs7412 del ApoE de metabolización de la grasa

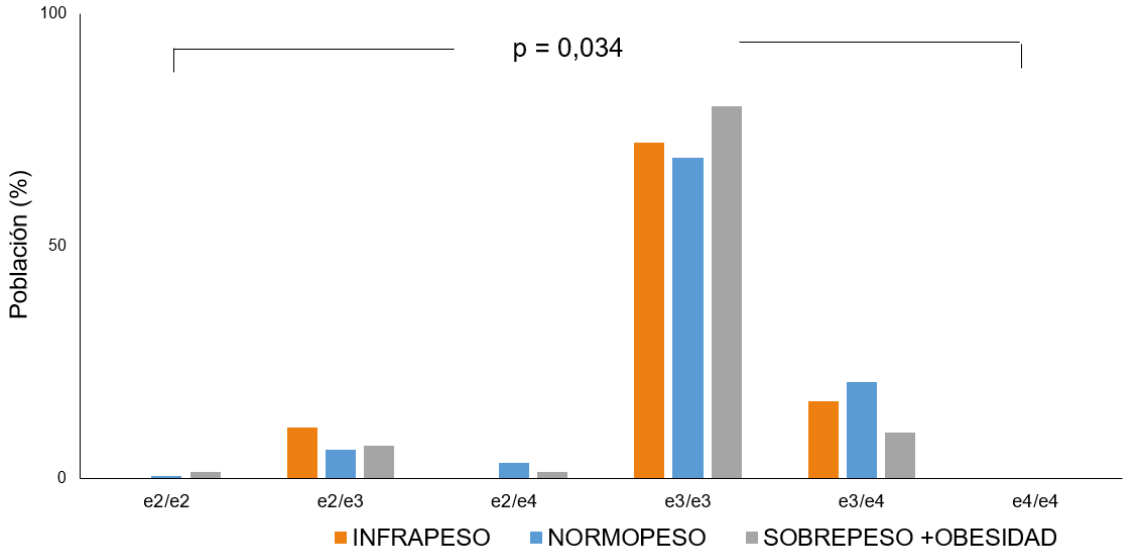


Figura 27: Relación del IMC agrupado con los haplotipos ApoE en hombres.

En cuanto a los polimorfismos relacionados con el ejercicio físico (Tablas 47 y 48), sólo se han encontrado diferencias significativas en relación al IMC con el rs102713 del gen ADRB2 en hombres (Tabla 48). En este caso el alelo G es más frecuente en hombres con normopeso (Figura 28). En mujeres no se ha observado esta relación.

TABLA 47: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico e IMC agrupado en mujeres.

			MUJERES			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	7 (35,0)	30 (29,4)	7 (23,3)	0,908
		C/T	7 (35,0)	41 (40,2)	12 (40,0)	
		T/T	6 (30,0)	31 (30,4)	11 (36,7)	
		CC/CT	21 (52,5)	101 (49,5)	26 (43,3)	0,614
		TT/CT	19 (47,5)	103 (50,5)	34 (56,7)	
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	8 (50,0)	57 (53,8)	14 (48,3)	0,872
		C/T	5 (31,3)	37 (34,9)	12 (41,4)	
		T/T	3 (18,8)	12 (11,3)	3 (10,3)	
		CC/CT	21 (65,6)	151 (71,2)	40 (69,0)	0,791
		TT/CT	11 (34,4)	61 (28,8)	18 (31,0)	
	ADRB2 rs1042713	A/A	5 (27,8)	17 (16,8)	4 (14,3)	0,727
		A/G	6 (33,3)	48 (47,6)	13 (46,4)	
		G/G	7 (38,9)	36 (35,6)	11 (39,3)	
		AA/AG	16 (44,4)	82 (40,6)	21 (37,5)	0,802
		GG/AG	20 (55,6)	120 (59,4)	35 (62,5)	
	ADRB3 *rs4994*	A/A	17 (85,0)	90 (85,5)	23 (82,1)	0,519
		A/G	2 (10,0)	13 (12,5)	5 (17,9)	
		G/G	1 (5,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	
		AA/AG	36 (90,0)	193 (92,8)	51 (91,1)	0,795
		GG/AG	4 (10,0)	15 (7,2)	5 (8,9)	

TABLA 48: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico e IMC agrupado en hombres.

			HOMBRES			
			INFRAPESO (<18.5 kg/m^2) **n (%)**	**NORMOPESO** (18.5 - 24.99 kg/m^2) **n (%)**	**SOBREPESO OBESIDAD** (>25 kg/m^2) **n (%)**	**Valor P**
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	0 (0,0)	23 (26,7)	8 (19,5)	0,418
		C/T	1 (100,0)	35 (40,7)	14 (34,1)	
		T/T	0 (0,0)	28 (32,6)	19 (46,3)	
		CC/CT	1 (50,0)	81 (47,1)	30 (36,6)	0,283
		TT/CT	1 (50,0)	91 (52,9)	52 (63,4)	
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	1 (100,0)	42 (51,2)	15 (35,7)	0,407
		C/T	0 (0,0)	28 (34,1)	20 (47,6)	
		T/T	0 (0,0)	12 (14,6)	7 (16,7)	
		CC/CT	2 (100,0)	112 (68,3)	50 (59,5)	0,229
		TT/CT	0 (0,0)	52 (31,7)	34 (40,5)	
	ADRB2 rs1042713	A/A	1 (100,0)	8 (10,0)	9 (21,4)	0,047
		A/G	0 (0,0)	42 (52,5)	16 (38,1)	
		G/G	0 (0,0)	30 (37,5)	17 (40,5)	
		AA/AG	2 (100,0)	58 (36,3)	34 (40,5)	0,159
		GG/AG	0 (0,0)	102 (63,7)	50 (59,5)	
	ADRB3 *rs4994*	A/A	0 (0,0)	71 (84,5)	34 (77,3)	0,203
		A/G	1 (100,0)	12 (14,3)	9 (20,5)	
		G/G	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (2,3)	
		AA/AG	1 (50,0)	154 (91,7)	77 (87,5)	0,098
		GG/AG	1 (50,0)	14 (8,3)	11 (12,5)	

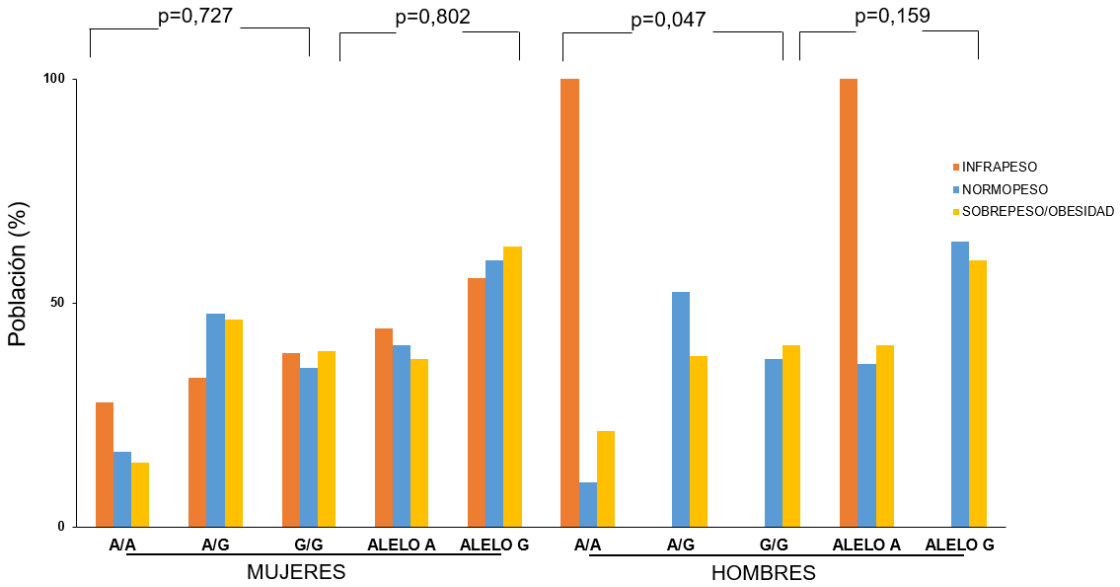


Figura 28: Relación del IMC agrupado con el polimorfismo rs1042713 del ADRB2 de ejercicio físico según el género.

9.7 Impacto del género en la relación de polimorfismos con la adherencia a la dieta mediterránea.

Finalmente, se ha analizado el impacto del género sobre los polimorfismos asociados al ciclo saciedad-hambre, al metabolismo de nutrientes y al ejercicio físico.

En cuanto a los SNPs asociados al ciclo saciedad-hambre, no se encontró relación significativa con la adherencia la dieta mediterránea en los grupos de hombres y mujeres (Tablas 49 y 50).

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea y los polimorfismos relacionados con el metabolismo de hidratos de carbono y de grasas en mujeres y hombres (Tablas 51 y 52). Analizando la relación entre los diferentes haplotipos del gen ApoE y la adherencia a la dieta mediterránea no encontramos asociación significativa en mujeres, ni tampoco en hombres (Tabla 53).

Los polimorfismos relacionados con el ejercicio físico estudiados, no mostraron relación significativa en ninguno de los grupos, hombres o mujeres, con la adherencia a la dieta mediterránea (Tablas 54 y 55).

TABLA 49: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre y adherencia a la dieta mediterránea en mujeres.

			MUJERES		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Saciedad-Hambre	**LEP** ***rs104894023***	C/C	74 (100,0)	78 (100,0)	N/A
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	148 (100,0)	156 (100,0)	N/A
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)	
	LEPR ***rs1137100***	A/A	42 (54,5)	46 (59,0)	0,759
		A/G	30 (39,0)	26 (33,3)	
		G/G	5 (6,5)	6 (7,7)	
		AA/AG	114 (74,0)	118 (75,6)	0,743
		GG/AG	40 (26,0)	38 (24,4)	
	MC4R ***rs571312***	A/A	5 (6,8)	5 (6,9)	0,197
		A/C	26 (35,6)	16 (22,2)	
		C/C	42 (57,5)	51 (70,8)	
		AA/AC	36 (24,7)	26 (18,1)	0,170
		CC/AC	110 (75,3)	118 (81,9)	
	MC4R ***rs17782313***	C/C	5 (6,9)	5 (6,6)	0,512
		C/T	23 (31,9)	18 (23,7)	
		T/T	44 (61,1)	53 (69,7)	
		CC/CT	33 (22,9)	28 (18,4)	0,339
		TT/CT	111 (77,1)	124 (81,6)	
	FTO ***rs1556902***	C/C	65 (90,3)	66 (88,0)	0,378
		C/T	7 (9,7)	7 (9,3)	
		T/T	0 (0,0)	2 (2,7)	
		CC/CT	137 (95,1)	139 (92,7)	0,377
		TT/CT	7 (4,9)	11 (7,3)	
	AGRP ***rs5030980***	C/C	65 (85,5)	69 (88,5)	0,854
		C/T	10 (13,2)	8 (10,3)	
		T/T	1 (1,3)	1 (1,3)	
		CC/CT	140 (92,1)	146 (93,6)	0,613
		TT/CT	12 (7,9)	10 (6,4)	

TABLA 50: Polimorfismos asociados al ciclo Saciedad-Hambre y adherencia a la dieta mediterránea en hombres.

			HOMBRES		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Saciedad-Hambre	**LEP** ***rs104894023***	C/C	59 (100,0)	69 (100,0)	N/A
		C/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	118 (100,0)	138 (100,0)	N/A
		TT/CT	0 (0,0)	0 (0,0)	
	LEPR ***rs1137100***	A/A	33 (55,9)	41 (60,3)	0,844
		A/G	22 (37,3)	22 (32,4)	
		G/G	4 (6,8)	5 (7,4)	
		AA/AG	88 (74,6)	104 (76,5)	0,726
		GG/AG	30 (25,4)	32 (23,5)	
	MC4R ***rs571312***	A/A	4 (7,3)	2 (2,9)	0,298
		A/C	12 (21,8)	22 (31,4)	
		C/C	39 (70,9)	46 (65,7)	
		AA/AC	20 (18,2)	26 (18,6)	0,937
		CC/AC	90 (81,8)	114 (81,4)	
	MC4R ***rs17782313***	C/C	4 (6,9)	0 (0,0)	0,080
		C/T	15 (25,9)	21 (30,0)	
		T/T	39 (67,2)	49 (70,0)	
		CC/CT	23 (19,8)	21 (15,0)	0,308
		TT/CT	93 (80,2)	119 (85,0)	
	FTO ***rs1556902***	C/C	52 (88,1)	58 (89,2)	0,847
		C/T	7 (11,9)	7 (10,8)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	111 (94,1)	123 (94,6)	0,852
		TT/CT	7 (5,9)	7 (5,4)	
	AGRP ***rs5030980***	C/C	54 (93,1)	67 (91,8)	0,777
		C/T	4 (6,9)	6 (8,2)	
		T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	
		CC/CT	112 (96,6)	140 (95,9)	0,781
		TT/CT	4 (3,4)	6 (4,1)	

TABLA 51: Polimorfismos asociados al metabolismo de hidratos de carbono y de grasas y adherencia a la dieta mediterránea en mujeres.

			MUJERES		
			Baja ADH <9 n (%)	**Buena ADH ≥9 n (%)**	**Valor P**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3 *rs738409***	C/C	32 (43,2)	36 (47,4)	0,180
		C/G	37 (50,0)	29 (38,2)	
		G/G	5 (6,8)	11 (14,5)	
		CC/CG	101 (68,2)	101 (66,4)	0,740
		GG/CG	47 (31,8)	51 (33,6)	
	UCP2 *rs660339*	C/C	6 (8,1)	3 (3,9)	0,506
		C/T	28 (37,8)	33 (42,9)	
		T/T	40 (54,1)	41 (53,2)	
		CC/CT	40 (27,0)	39 (25,3)	0,736
		TT/CT	108 (73,0)	115 (74,7)	
Metabolismo de grasas	**APO E *rs7412***	C/C	66 (90,4)	74 (91,4)	0,571
		C/G	7 (9,6)	6 (7,4)	
		G/G	0 (0,0)	1 (1,2)	
		CC/CG	139 (95,2)	154 (95,1)	0,953
		GG/CG	7 (4,8)	8 (4,9)	
	APO E *rs429358*	C/C	2 (2,7)	0 (0,0)	0,348
		C/T	15 (20,3)	14 (18,9)	
		T/T	57 (77,0)	60 (81,1)	
		CC/CT	19 (12,8)	14 (9,5)	0,356
		TT/CT	129 (87,2)	134 (90,5)	
	TCF7L2 *rs7903146*	C/C	36 (48,0)	36 (45,6)	0,701
		C/T	31 (41,3)	37 (46,8)	
		T/T	8 (10,7)	6 (7,6)	
		CC/CT	103 (68,7)	109 (69,0)	0,952
		TT/CT	47 (31,3)	49 (31,0)	

TABLA 52: Polimorfismos asociados al metabolismo de hidratos de carbono y de grasas y adherencia a la dieta mediterránea en hombres.

			HOMBRES		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Metabolismo de hidratos de carbono	**PNPLA3** ***rs738409***	C/C	28 (48,3)	34 (48,6)	0,822
		C/G	28 (48,3)	32 (45,7)	
		G/G	2 (3,4)	4 (5,7)	
		CC/CG	84 (72,4)	100 (71,4)	0,861
		GG/CG	32 (27,6)	40 (28,6)	
	UCP2 ***rs660339***	C/C	5 (8,2)	4 (5,7)	0,332
		C/T	17 (27,9)	28 (40,0)	
		T/T	39 (63,9)	38 (54,3)	
		CC/CT	27 (22,1)	36 (25,7)	0,498
		TT/CT	95 (77,9)	104 (74,3)	
Metabolismo de grasas	**APO E** ***rs7412***	C/C	49 (86,0)	64 (92,8)	0,333
		C/G	7 (12,3)	5 (7,2)	
		G/G	1 (1,8)	0 (0,0)	
		CC/CG	105 (92,1)	133 (96,4)	0,141
		GG/CG	9 (7,9)	5 (3,6)	
	APO E ***rs429358***	C/C	1 (1,7)	2 (2,8)	0,533
		C/T	9 (15,3)	16 (22,2)	
		T/T	49 (83,1)	54 (75,0)	
		CC/CT	11 (9,3)	20 (13,9)	0,255
		TT/CT	107 (90,7)	124 (86,1)	
	TCF7L2 ***rs7903146***	C/C	24 (41,4)	30 (43,5)	0,821
		C/T	27 (46,6)	33 (47,8)	
		T/T	7 (12,1)	6 (8,7)	
		CC/CT	75 (64,7)	93 (67,4)	0,646
		TT/CT	41 (35,3)	45 (32,6)	

TABLA 53: Haplotipos ApoE e IMC agrupado según el género.

HAPLOTIPOS ApoE	MUJERES			HOMBRES		
	Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**	**Baja ADH** <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
e2/e2	0 (0,0)	1 (1,4)	0,854	0 (0,0)	1 (1,5)	0,310
e2/e3	5 (7,0)	5 (6,8)		6 (11,1)	2 (2,9)	
e2/e4	2 (2,8)	1 (1,4)		1 (1,9)	3 (4,4)	
e3/e3	51 (71,8)	53 (72,6)		39 (72,2)	49 (72,1)	
e3/e4	13 (18,3)	13 (17,8)		8 (14,8)	13 (19,1)	
e4/e4	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	

TABLA 54: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico y adherencia a la dieta mediterránea en mujeres.

			MUJERES		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA *rs6821591***	C/C	23 (31,1)	21 (26,9)	0,825
		C/T	29 (39,2)	31 (39,7)	
		T/T	22 (29,7)	26 (33,3)	
		CC/CT	75 (50,7)	73 (46,8)	0,499
		TT/CT	73 (49,3)	83 (53,2)	
	PGC1-ALFA *rs8192678*	C/C	37 (51,4)	42 (53,2)	0,620
		C/T	28 (38,9)	26 (32,9)	
		T/T	7 (9,7)	11 (13,9)	
		CC/CT	102 (70,8)	110 (69,6)	0,818
		TT/CT	42 (29,2)	48 (30,4)	
	ADRB2 *rs1042713*	A/A	11 (15,3)	15 (20,0)	0,611
		A/G	32 (44,4)	35 (46,7)	
		G/G	29 (40,3)	25 (33,3)	
		AA/AG	54 (37,5)	65 (43,3)	0,308
		GG/AG	90 (62,5)	85 (56,7)	
	ADRB3 *rs4994*	A/A	63 (84,0)	67 (87,0)	0,350
		A/G	10 (13,3)	10 (13,0)	
		G/G	2 (2,7)	0 (0,0)	
		AA/AG	136 (90,7)	144 (93,5)	0,359
		GG/AG	14 (9,3)	10 (6,5)	

TABLA 55: Polimorfismos asociados al efecto del ejercicio físico y adherencia a la dieta mediterránea en hombres.

			HOMBRES		
			Baja ADH <9 **n (%)**	**Buena ADH** ≥9 **n (%)**	**Valor P**
Ejercicio Físico	**PGC1-ALFA** ***rs6821591***	C/C	14 (23,7)	17 (24,6)	0,665
		C/T	21 (35,6)	29 (42,0)	
		T/T	24 (40,7)	23 (33,3)	
		CC/CT	49 (41,5)	63 (45,7)	0,507
		TT/CT	69 (58,5)	75 (54,3)	
	PGC1-ALFA ***rs8192678***	C/C	27 (50,0)	31 (43,7)	0,732
		C/T	20 (37,0)	28 (39,4)	
		T/T	7 (13,0)	12 (16,9)	
		CC/CT	74 (68,5)	90 (63,4)	0,397
		TT/CT	34 (31,5)	52 (36,6)	
	ADRB2 ***rs1042713***	A/A	9 (16,7)	9 (13,0)	0,596
		A/G	27 (50,0)	31 (44,9)	
		G/G	18 (33,3)	29 (42,0)	
		AA/AG	45 (41,7)	49 (35,5)	0,324
		GG/AG	63 (58,3)	89 (64,5)	
	ADRB3 ***rs4994***	A/A	48 (82,8)	57 (80,3)	0 ,909
		A/G	9 (15,5)	13 (18,3)	
		G/G	1 (1,7)	1 (1,4)	
		AA/AG	105 (90,5)	127 (89,4)	0,774
		GG/AG	11 (9,5)	15 (10,6)	

DISCUSIÓN.

1. Descripción general de la población, estudio de los factores de riesgo y de los factores sociodemográficos de la población.

Nuestra población consiste en 308 individuos jóvenes de la Comunidad de Madrid cuya media de edad es de 22,5 años, que se reparten en 168 mujeres y 140 hombres. La mayoría de la población se sitúa en normopeso con una media de IMC de 22,35 kg/m^2. En nuestra población, la incidencia de enfermedades es muy baja, aspecto que se explica ya que, en la población joven, enfermedades como la diabetes mellitus 2 o las enfermedades cardiovasculares son poco frecuentes. Cabe destacar que, siendo una población joven, la mayoría de la población fue no fumadora. Otros factores de riesgo analizados fueron el estrés y las horas de sueño. La mayoría de esta población, se sentía estresada y dormía menos de 8 horas.

En cuanto a los factores sociodemográficos de nuestra población, la mayoría vivían en una población de más de 50.000 habitantes, tenían estudios secundarios y tienen unos ingresos mensuales de entre 1.000 y 2.000 euros. Recordemos que nuestra población de estudio es una población joven por lo que la mayoría son estudiantes (67,2% de la población), que no tenían un trabajo remunerado por lo que los ingresos mensuales se referían generalmente a los de sus padres.

En el estudio, hemos analizado los diferentes factores tanto de hábitos de vida como sociodemográficos y los hemos relacionado con la adherencia a la dieta mediterránea en esta población joven de la Comunidad de Madrid. En nuestro conocimiento, existen pocos estudios publicados que analicen la

adherencia a la dieta mediterránea de población adulta joven. Más de la mitad de nuestra población tiene una buena adherencia a la dieta mediterránea, sin embargo, la media de la puntuación general de la adherencia a la dieta mediterránea no llega a los 9 puntos que representa una buena adherencia según el cuestionario MEDAS de adherencia a la dieta mediterránea. Analizando la puntuación media obtenida en el cuestionario MEDAS por los hombres y por las mujeres, ninguno de los grupos alcanzó la puntuación de 9 puntos.

En nuestra población los hombres presentan una media de IMC ligeramente más alta que la de las mujeres. En cuanto al porcentaje de población con infrapeso es mayor en mujeres que en hombres. El consumo de alcohol tanto destilado como fermentado fue similar en hombres y en mujeres. En cuanto al tabaquismo, el porcentaje de hombres exfumadores es mayor que en mujeres, sin embargo, no hay mucha diferencia entre los fumadores activos hombres y mujeres.

En cuanto a los factores sociodemográficos, los hombres vivían más en zonas más urbanas que las mujeres, el porcentaje de hombres con estudios universitarios es mayor en hombres y tienen los sueldos más altos.

2. Valoración de la influencia de los factores de riesgo y de los factores sociodemográficos sobre la adherencia a la dieta mediterránea.

La adherencia a la dieta mediterránea puede verse influenciada por

numerosos factores como el género, el estrés, las horas de sueño, el tabaquismo o el consumo de alcohol, y factores sociodemográficos como el estatus económico, el nivel de estudios o la población en la que se vive. En distintos estudios, la falta de sueño se ha asociado a un mayor riesgo de obesidad y una menor adherencia a patrones dietéticos saludables (151,152), pero en nuestra población, no hubo diferencias significativas entre las personas que dormían más de 8 horas y las que dormían menos de 8 horas respecto a la adherencia a la dieta mediterránea. También, la dieta mediterránea se ha asociado con una disminución del nivel de estrés (153). Sin embargo en nuestra población no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el estrés y la adherencia a la dieta mediterránea, aunque hay cierta tendencia que demuestra una mayor adherencia a la dieta mediterránea en aquellas personas que no se sentían tan estresadas (p=0,067). En otros estudios realizados sobre la adherencia a la dieta mediterránea se ha demostrado que las personas con mayor estrés tenían una adherencia más baja a la dieta mediterránea y seguían patrones alimentarios con un consumo bajo en verduras y frutas (154). No obstante, hay que señalar que en la mayoría de estos estudios, la población es más heterogénea que la nuestra que está focalizada en una población joven.

En nuestra población, el tabaquismo no se pudo relacionar de formar estadísticamente significativa con la adherencia a la dieta mediterránea. Algunos estudios, no obstante, sí han asociado una baja adherencia a la dieta mediterránea a un mayor consumo de tabaco (155). Por otra parte, en el estudio no pudimos relacionar el consumo de alcohol fermentado con la

adherencia a la dieta mediterránea, sin embargo, existió una asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de bebidas alcohólicas destiladas. Así existió cierta tendencia aunque no alcanzó la significación estadística, en que las personas que no consumían bebidas alcohólicas destiladas, tenían mayor adherencia a la dieta mediterránea (p= 0,075). Otros de los factores a tener en cuenta es el consumo de bebidas alcohólicas. Según el decálogo de la Fundación Dieta Mediterránea, el vino, que forma parte de esta dieta, debe tomarse con moderación durante las comidas (156). Independientemente de la salud, se aconseja consumir un vaso al día de vino y otras bebidas fermentadas para mujeres y dos para hombres (157). Es importante señalar en este punto que en diversos estudios se ha demostrado que el consumo moderado de ciertas bebidas alcohólicas fermentadas, sobre todo vino tinto, puede tener efectos beneficiosos sobre la salud. Tanto el vino tinto como la cerveza tienen propiedades protectoras por su alto contenido en compuestos bioactivos, lo que hace que ejerzan un efecto beneficioso sobre la salud, pero no debemos olvidar que siguen siendo bebidas con un alto contenido en alcohol y que ese efecto saludable del que hablamos se debe principalmente a los compuestos bioactivos y no a la bebida en sí (158).

El consumo de bebidas alcohólicas destiladas se ha asociado a un mayor riesgo de obesidad y se ha relacionado con un patrón dietético poco saludable. Existen pocos estudios que analicen y relacionen el consumo de bebidas alcohólicas y la adherencia a la dieta mediterránea. Un estudio asoció una mayor adherencia a la dieta mediterránea en jóvenes que consumían cerveza y/o vino, frente a los que no consumían estas bebidas (159). Es muy probable

que el tamaño muestral haya tenido influencia en que no alcancemos significación estadística entre la adherencia a la dieta mediterránea y el menor consumo de bebidas alcohólicas destiladas.

En cuanto a los factores sociodemográficos de la población, no se han encontrado asociaciones significativas entre la adherencia a la dieta con el nivel de estudios, el estatus económico o la población de residencia. Existen estudios publicados que demuestran que aquellas personas con unos ingresos mensuales más altos, tienden a tener unos hábitos más saludables. En este sentido, Bonaccio y cols. analizaron la adherencia a la dieta mediterránea de diferentes grupos de personas con diferentes niveles adquisitivos. La conclusión principal de este estudio fue que los individuos con mayores ingresos tenían una mayor adherencia a la dieta mediterránea (160). En este estudio también se observó que los individuos con ingresos mensuales más bajos tenían mayor prevalencia de obesidad (160). En relación al nivel de estudios, se ha sugerido en algunas publicaciones que las personas con estudios de mayor nivel pueden tener una mayor adherencia a una dieta saludable. Un estudio que analizó diferentes factores que podían influir en la adherencia a la dieta mediterránea, concluyó que las personas con mayor nivel educativo tenían una mayor adherencia a la dieta mediterránea (155). Sin embargo, en nuestra población no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el nivel de estudios y la adherencia a la dieta mediterránea, aunque sí que existió una tendencia a la significación sobre que a un mayor nivel de estudios puede existir una mayor adherencia a la dieta mediterránea (p=0,053). Probablemente si aumentáramos el tamaño muestral

se podría alcanzar esta significación estadística. La población de residencia también puede afectar a la adherencia. En jóvenes que viven en zonas rurales se ha reportado una mayor adherencia a la dieta mediterránea y unos hábitos menos sedentarios (161). No obstante, en población joven, el lugar de residencia no mostró relación estadística significativa con la adherencia a la dieta mediterránea.

La división de la población por género, sí demostró relación significativa de algunos factores de riesgo y sociodemográficos con la adherencia a la dieta mediterránea. En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a l IMC. En cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea, el nivel de estudios en mujeres sí mostró diferencias significativas con respecto a la adherencia a la dieta mediterránea. En las mujeres con estudios universitarios tenían mayor frecuencia en tener una adherencia buena a la dieta mediterránea (p=0,045). Esta relación en hombres no fue significativa.

Otro de los factores que parecen afectar a la adherencia a la dieta mediterránea es el estrés. El nivel de estrés puede modificar la forma de alimentación de la población. Las personas con un mayor nivel de estrés, es más frecuente que tengan una alimentación más pobre en verduras y frutas, y pueden tender a un consumo mayor de alimentos ultraprocesados que no incluye la dieta mediterránea. En nuestra población, las mujeres que tenían una baja adherencia a la dieta mediterránea, son aquellas que se sentían más estresadas (p=0,004). No obstante, en hombres, no encontramos esa relación con el estrés.

En nuestro estudio, analizamos la relación de esos factores ambientales y factores sociodemográficos con el IMC. De los factores comentados anteriormente, sólo encontramos diferencias significativas en el estatus económico con respecto al índice de masa corporal.

También analizamos la influencia del IMC sobre la adherencia a la dieta mediterránea. Cabe esperar que las personas con normopeso tendrían una mayor adherencia a la dieta mediterránea, sin embargo, paradójicamente en nuestra población, no encontramos relación significativa, y tampoco diferenciando la población en hombres y mujeres.

3. Polimorfismos e IMC.

El estudio de la relación del IMC con los polimorfismos genéticos se ha realizado correlacionando los polimorfismos con la media del IMC y, también agrupando el IMC según tres categorías: infrapeso, normopeso y sobrepeso/obesidad. Los diferentes polimorfismos analizados que estaban asociados al ciclo saciedad-hambre no demostraron tener relación estadística significativa con el IMC en nuestra población joven. El análisis del impacto del género sobre la relación entre el IMC y los polimorfismos del ciclo saciedad-hambre, tampoco demostraron la existencia de asociaciones significativas. En estudios previos, el alelo G del polimorfismo rs1137100 del gen que codifica para el receptor de la leptina se asoció a un mayor riesgo de obesidad, ya que los individuos que presentaban el alelo G en homocigosis tenían mayor IMC (162). Sin embargo en nuestro estudio, no pudimos comprobar esta relación. El

gen del receptor de la leptina, une leptina en el hipotálamo para comenzar la señal de la saciedad estimulando el receptor MC4R. En el caso del rs1137100 del gen del receptor de la leptina, tampoco encontramos diferencias significativas en hombres y en mujeres respecto al IMC.

El gen MC4R fue otro de los genes del ciclo saciedad-hambre analizados y en su posible relación con el IMC. Se estudiaron dos polimorfismos del gen MC4R, el rs17782313 y el rs571312. El alelo C del rs17782313 y el alelo A del rs571312 del gen MC4R se han asociado en la literatura a un mayor IMC (122). No obstante, en los resultados obtenidos, no se encontraron diferencias estadísticas significativas que relacionaran estos polimorfismos con el IMC. Tampoco encontramos relación significativa entre estos polimorfismos y el IMC al dividir la población según el género. El MC4R se ha asociado a un mayor IMC y un mayor perímetro de cintura, asociándose a una disminución en la actividad del MC4R que puede conducir a una mayor ingesta y, por lo tanto, un mayor riesgo de obesidad (119,163).

Numerosos estudios han relacionado varios polimorfismos del gen FTO con la obesidad (123,164). El gen FTO, se ha asociado con la obesidad de manera directa y también por su efecto en el ciclo saciedad/hambre ya que se ha demostrado su papel en la regulación de este ciclo. La influencia del FTO en ciclo saciedad/hambre conduce a una mayor ingesta de alimentos y una disminución en la sensación de saciedad en aquellas personas que presentan la variante genética del FTO (126,127). En nuestro estudio, el análisis del polimorfismo rs1556902 del gen FTO no relacionó significativamente este polimorfismo con el IMC. El género tampoco parece influir en esta posible

asociación.

El polimorfismo rs5030980 del gen AGRP también se ha relacionado con el riesgo de obesidad. La AGRP se libera para generar la señal de hambre en el hipotálamo, por lo que influye en el ciclo saciedad/hambre (165). En un estudio se comprobó que los individuos con un IMC mayor de 25 kg/m^2, presentaban con mayor frecuencia el alelo T (166). En nuestro estudio, sin embargo, no encontramos significación entre el polimorfismo rs5030980 del gen AGRP y el IMC. En otro estudio que analizaba diferentes polimorfismos con el riesgo de obesidad valorada mediante el IMC, se descubrió que la relación entre el rs5030980 del gen AGRP se daba más en hombres que en mujeres (165). No obstante, el análisis de nuestros resultados en base al género, tampoco demostró la existencia de diferencias significativas que relacionen al polimorfismo rs5030980 del AGRP con el IMC.

Se analizaron también varios polimorfismos asociados al metabolismo de las grasas y su posible asociación con el IMC. Uno de ellos fue el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2. El TCF7L2 estimula la diferenciación de adipocitos y regula la lipogénesis y la lipólisis (167,168). En este caso, la media del IMC fue mayor en los individuos que presentaban el alelo T en el polimorfismo rs7903146 en homocigosis siendo la media del IMC de 25,39 kg/m^2 (p=0,016). En un estudio que evaluaba la interacción de varios polimorfismos con el IMC también, se asoció la presencia en homocigosis del alelo T en el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 con un mayor IMC (169). En este estudio de Helgason y cols., además, se ha descrito otra variante del gen TCF7L2 y su relación con el IMC y la alteración de las concentraciones de las hormonas

grelina y leptina, hormonas reguladoras del ciclo saciedad/hambre (170). Sin embargo, otros estudios que analizaban el efecto del polimorfismo rs7903146 del TCF7L2 sobre el IMC en población diabética, concluyeron que había una reducción del índice de masa corporal en sujetos diabéticos que presentaban el alelo T (164,171). Como ya hemos comentado anteriormente, existe cierta controversia en el estudio de este polimorfismo del gen TCF7L2 ya que muchos autores le atribuyen efectos cardioprotectores y otros han relacionado el alelo T del rs7903146 con unos niveles de triglicéridos más altos (129,130). No obstante, hay que recordar que las asociaciones de los polimorfismos con factores como el IMC puede estar estrechamente relacionados en la población de estudio. En nuestro caso, hay que señalar que nuestra población en estudio es una población joven y sana, sin comorbilidades conocidas. Esta es probablemente además una de las características principales que diferencian nuestro estudio respecto a otros estudios publicados. El análisis dividiendo por género nuestra población demostró que esta asociación significativa entre el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 y el IMC se dio en hombres, siendo mayor el IMC en los hombres que presentaban el alelo T en el polimorfismo ($p=0,042$). En mujeres, sin embargo, no se alcanzaron diferencias significativas, aunque sí cierta tendencia que mostró un mayor IMC en mujeres que presentaban el alelo T ($p=0,064$). Estudios previos también han relacionado el alelo T del rs7903146 con un mayor IMC en hombres en estudios previos (170).

El polimorfismo rs7903146 del TCF7L2, se ha descrito, además de su influencia en el metabolismo de las grasas, en su relación con la incidencia de

diabetes mellitus tipo 2, siendo la presencia del alelo T la que se ha relacionado con un mayor riesgo de diabetes.

Del gen ApoE se han analizado dos polimorfismos y se ha estudiado su relación con el IMC, el rs429358 y el rs7412. Este gen se ha asociado al metabolismo de las grasas y se define por diferentes isoformas que surgen como consecuencia del resultado de las diferentes combinaciones de los alelos de ambos polimorfismos, el rs429358 y el rs7412 (172). En el caso del rs429358 encontramos relación significativa respecto al IMC en nuestra población de estudio, presentándose el alelo T con mayor frecuencia en el grupo de sobrepeso/obesidad (p=0,041). Este resultado, difiere del estudio de Goni y cols. en el que se asoció el alelo C a un mayor IMC (168). En cuanto al análisis del impacto del género sobre la relación del rs429358 del ApoE y el riesgo de obesidad, no encontramos relación estadística significativa en hombres y mujeres. Por otra parte, el rs7412 del ApoE, sí mostró asociación significativa con el IMC en el caso de los hombres (p=0,038), pero no en mujeres. En un estudio, el alelo G del polimorfismo rs7412 se asoció a un mayor índice de masa corporal en hombres (173). También se han relacionado las distintas isoformas del gen ApoE con diferentes efectos sobre el metabolismo de las grasas. La isoforma E4 se ha relacionado con unos mayores niveles en sangre de colesterol, mientras que las ApoE E2 y las ApoE E3 se han asociado a unos niveles más bajos (132). En nuestro estudio no hemos podido asociar significativamente las isoformas del gen ApoE con el IMC en la población general. Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticas significativas en hombres al dividir la población según el género.

Los hombres con normopeso de nuestra población de estudio, presentaban con más frecuencia el haplotipo E3/E3 del ApoE, mientras que los que se situaban en sobrepeso u obesidad, presentaban con más frecuencia la isoforma E3/E4. Esta relación, sin embargo, no fue significativa en mujeres.

Analizando la relación entre el IMC y los polimorfismos asociados al metabolismo de hidratos de carbono sólo encontramos una asociación significativa en el caso del polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3. En nuestra población joven el polimorfismo del gen PNPLA3, demostró una asociación significativa con el IMC. El PNPLA3 se ha asociado al metabolismo de los hidratos de carbono y se ha relacionado con el IMC por su influencia sobre el tejido adiposo. Las variantes de este gen se han asociado a una menor concentración de colesterol y un menor riesgo de diabetes por la diminución de glucosa (136,174). En nuestra población, los individuos con normopeso presentaban con más frecuencia el alelo C en homocigosis, y las personas que situaban en infrapeso o en sobrepeso/obesidad presentaban heterocigosis (p=0,005). Esta relación significativa se dio en mujeres con un valor p= 0,032, siendo más frecuente el alelo C en homocigosis en aquellas que tenían un IMC entre 18,5 – 24,99 kg/m^2, es decir, normopeso. Las mujeres con sobrepeso/obesidad presentaban con más frecuencia el genotipo CG. En hombres, sin embargo, no pudimos observar esta relación. El alelo G del polimorfismo rs738409 del PNPLA3, se ha asociado a una mayor concentración de glucosa en sangre y a dislipidemia (175). Otros estudios realizados sobre este polimorfismo del PNPLA3 han demostrado que los individuos con mayor depósito graso hepático y mayor riesgo de resistencia a

la insulina, suelen presentar el alelo G en el rs738409 del PNPLA3 (176).

Se estudió también la posible relación entre el polimorfismo rs660339 del gen UCP2 y el IMC. La UCP2 tiene un papel importante en la síntesis de ATP y en la inhibición de la producción de radicales libres, por lo que se ha asociado a la diabetes o la obesidad. Además, la UCP2, influye en la secreción de insulina, lo que, a su vez, influye sobre la regulación del metabolismo de las grasas (177,178). No encontramos la existencia de una asociación significativa entre el polimorfismo rs660339 del gen UCP2 y el IMC en nuestra población de estudio. El alelo A del rs660339 del gen UCP2 se ha asociado a un mayor riesgo de obesidad en numerosos estudios (179,180). Además, se ha demostrado que en personas sometidas a una intervención dietética para pérdida de peso, que presentan el alelo A en este polimorfismo del UCP2, tienden a una menor disminución del peso corporal (178).

Entre los polimorfismos asociados al ejercicio físico que hemos estudiado, sólo encontramos relación significativa entre el IMC y el polimorfismo rs1042713 del gen ADRB2 en hombres. El ADRB2 se ha relacionado con un mayor consumo de calorías con el ejercicio físico (181). Además, el ADRB2, influye en la capacidad pulmonar lo que permite una respuesta diferente frente al ejercicio físico aeróbico (182). En este caso, los hombres con normopeso era más frecuente que presentaran el alelo G en este polimorfismo rs1042713. Esta asociación no se encontró ni en mujeres ni analizando la población de forma global. En el estudio de Mattevi y cols. se concluyó que el alelo A se asociaba con un mayor IMC en hombres (183). En otro estudio realizado en Austria que relacionaba el polimorfismo rs1042713 del ADRB2 con el IMC, no

se encontraron diferencias significativas en mujeres (184). En un estudio que evaluaba la pérdida de peso en una intervención dietética, no se pudo relacionar el polimorfismo rs1042713 a una mejor pérdida de peso en mujeres (181). En otros estudios, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas relacionando el polimorfismo rs1042713 del gen ADRB2 con el IMC (185).

Otros polimorfismos asociados al ejercicio físico incluidos en este estudio fueron el rs8192678 y el rs6821591 del gen PGC1-α, y el rs4994 del gen ADRB3. El alelo G del polimorfismo rs4994 del gen ADRB3, se ha asociado a un mayor IMC en una población saudí (186). También se ha relacionado a un mayor riesgo de desarrollar obesidad en niños y adolescentes (187). No obstante, en nuestra población joven, no encontramos asociaciones significativas entre el polimorfismo rs4994 del gen ADRB3 y el IMC. Una menor expresión del ADRB3 puede aumentar el riesgo de obesidad. Las variantes genéticas del ADRB3 se han asociado a un mayor consumo de grasa durante el ejercicio físico (188). En el análisis de los polimorfismos del gen PGC1-α, tampoco encontramos asociación significativa con el IMC. El gen PGC1-α tiene un papel muy relevante en el gasto energético y en la biogénesis de las mitocondrias, por lo que podría afectar en el equilibrio energético (189). Como hemos comentado, en la población joven en estudio, no hemos encontrado diferencias significativas en nuestra población según el IMC, analizando dos polimorfismos de este gen, el rs6821591 y el rs8192678, y tampoco encontramos relación estadística en hombres y mujeres.

4. Polimorfismos y adherencia a la dieta mediterránea.

Se analizó si podría existir alguna asociación entre alguno de los polimorfismos estudiados y el nivel de adherencia a la dieta mediterránea. En cuanto polimorfismos de los genes analizados relacionados con el ciclo saciedad-hambre, el polimorfismo rs104894023 del gen LEP, el polimorfismo rs1137100 del gen LEPR, los polimorfismos rs571312 y rs17782313 del gen MC4R, el polimorfismo rs1556902 del gen FTO y el polimorfismo rs5030980 del gen AGRP, no se encontró ninguna relación entre ellos y el nivel de adherencia a la dieta mediterránea en nuestra población joven. Existen pocos estudios que evalúen el efecto de los polimorfismos sobre la dieta mediterránea. Un estudio de Ortega-Azorín y cols. sugirió que los individuos que presentaban el alelo C del polimorfismo rs17782313 del gen MC4R, y de un polimorfismo del FTO, tenían una baja adherencia a la dieta mediterránea y mostraban mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus de tipo 2 (190). En nuestra población, como hemos comentado, no hemos podido encontrar diferencias significativas entre la adherencia a la dieta mediterránea y el rs17782313 y rs571312 del MC4R y el rs1556902 del FTO. Una mayor adherencia a la dieta mediterránea puede influir en el efecto del polimorfismo rs17782313 del MC4R sobre el perfil lipídico sobre todo en mujeres (191). No obstante, en nuestra población no encontramos diferencias significativas entre mujeres y hombres en cuanto a la adherencia a la dieta mediterránea y los polimorfismos del ciclo saciedad-hambre analizados.

En nuestro estudio, tampoco encontramos diferencias significativas entre la

adherencia a la dieta mediterránea y los polimorfismos asociados al metabolismo de nutrientes: rs660339 del UCP2, rs738409 del PNPLA3, rs429358 y rs7412 del ApoE, y rs7903146 del TCF7L2. Esto indica que la presencia de ciertos alelos no influye en que la adherencia a la dieta mediterránea sea mayor o menos. Tampoco encontramos diferencias significativas entre los diferentes haplotipos del ApoE y la adherencia a la dieta mediterránea. No obstante, en nuestro conocimiento no hay estudios que hayan relacionado polimorfismos genéticos con una mayor adherencia a la dieta mediterránea. De hecho, los pocos estudios realizados en este ámbito han intentado relacionar y evaluar la posible influencia de la dieta mediterránea en el efecto de algunos polimorfismos sobre el desarrollo de patologías y comorbilidades (191,192). Barabash y cols., sugirió que las mujeres que presentaban el alelo T en el rs7903146 del TCF7L2 y que tenían una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asociaron a un menor riesgo de diabetes gestacional que las que presentaban el alelo C (193).

También se analizó en nuestra población la posible asociación entre los polimorfismos genéticos asociados al ejercicio físico, rs1042713 del ADRB2, rs4994 del ADRB3, rs8192678 y rs6821591 del PGC1-α, y la adherencia a la dieta mediterránea. En el análisis no encontramos asociaciones significativas entre la adherencia a la dieta mediterránea y estos polimorfismos genéticos en nuestra población global ni diferenciando los resultados según el género. En nuestro conocimiento, no existen estudios que relacionen estos polimorfismos con la adherencia a la dieta mediterránea. Es probable que la adherencia a la dieta mediterránea pueda relacionarse más con la intensidad y la frecuencia del

ejercicio físico que con un componente genético asociado al ejercicio físico.

En este sentido, en nuestra población encontramos una relación significativa entre la intensidad del ejercicio físico, evaluado mediante el cuestionario IPAQ, y la adherencia a la dieta mediterránea ($p<0,001$). Según nuestros resultados, cuanto más alto sea el valor del IPAQ (mayor intensidad de ejercicio físico), mayor es la adherencia a la dieta mediterránea. De acuerdo a nuestras observaciones, en un estudio previo realizado sobre adolescentes, se comprobó que las personas que hacían ejercicio físico tenían una mayor adherencia a la dieta mediterránea además de tener un menor consumo de alcohol (194). Nuestro resultado a priori parece tener una explicación bastante lógica ya que según ellos existe cierta predisposición bidireccional entre el ejercicio físico y la adherencia a una dieta saludable. Las personas más concienciadas con hábitos de vida más saludables suelen recurrir a la combinación de ejercicio físico y una dieta rica en frutas y verduras, como podría ser la dieta mediterránea.

CONCLUSIONES.

Las conclusiones de este trabajo de tesis son:

1. En la población joven, sin comorbilidades de la Comunidad de Madrid, no se encontró una asociación entre los factores sociodemográficos y ambientales y la adherencia a la dieta mediterránea.
2. Las mujeres con niveles de estudio más altos, tienen una mayor adherencia a la dieta mediterránea.
3. La frecuencia de hombres con sobrepeso/obesidad en la población joven sin comorbilidades, fue mayor que la de mujeres. Sin embargo, en la población de mujeres se observó una mayor frecuencia de infrapeso.
4. Las personas con ingresos superiores a 2.000 euros/mes, tienen una frecuencia mayor de sobrepeso/obesidad.
5. No existió asociación significativa entre el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea. Aunque hay una tendencia a que las personas obesas o con infrapeso tenían una menor adherencia a la dieta mediterránea. No hubo asociación, en relación al género, entre el IMC y la adherencia a la dieta mediterránea.
6. No hay asociación entre los polimorfismos de un único nucleótido asociados al ciclo saciedad/hambre (polimorfismos de los genes que codifican para el receptor de leptina, leptina, AGRP, FTO y el MC4R) con el IMC. Tampoco hubo diferencias entre hombres y mujeres.
7. Se observó una mayor frecuencia de la presencia del alelo T en el polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2, gen implicado en el metabolismo de la grasa, en los individuos con mayor IMC. También se

encontró relación entre el polimorfismo rs429358 del gen ApoE y el IMC, teniendo menor IMC los individuos con el alelo C en este polimorfismo. El haplotipo E3/E3 de la ApoE se asoció a un mayor riesgo de sobrepeso/obesidad.

8. La presencia del alelo C en el polimorfismo rs738409 del gen PNPLA3 relacionado con el metabolismo de hidratos de carbono, se asoció con mayor frecuencia de normopeso.
9. No existió asociación entre los polimorfismos analizados del ciclo saciedad/hambre y del metabolismo de los nutrientes con la adherencia a la dieta mediterránea.
10. Existe una relación directa entre una mayor intensidad del ejercicio físico y una mayor adherencia a la dieta mediterránea.
11. No existió asociación entre los polimorfismos analizados relacionados con el ejercicio físico y la adherencia a la dieta mediterránea. Sin embargo, en relación al IMC existió una asociación significativa en los hombres con el polimorfismo rs1042713 del gen ADRB2, gen relacionado con el binomio dieta-ejercicio físico, encontrándose mayor frecuencia del alelo G en individuos con normopeso.

BIBLIOGRAFIA.

Bibliografía:

1. La dieta mediterránea . Listas. Patrimonio inmaterial. Cultura. UNESCO. [Internet]. Disponible en: https://ich.unesco.org/es/RL/la-dieta-mediterranea-00884

2. Ancel Keys. The seven Countries Study - The first epidemiological nutrition study, since 1958 [Internet]. 1986. Disponible en: https://www.sevencountriesstudy.com/

3. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. Nutrients. 2015;7(11):9139–53.

4. Jacobs jr, David, Gross, Myron, Tapsell L. La ciudad que nos pone enfermos. Am J Clin Nutr. 2014;89(5):1543S–1548S.

5. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. Am J Med. 2015;128(3):229–38.

6. Saura-Calixto F, Goni I. Definition of the mediterranean diet based on bioactive compounds. Crit Rev Food Sci Nutr. 2009;49(2):145–52.

7. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean Diet: A systematic review. Nutr Rev. 2006;64(SUPPL. 1).

8. Saura-Calixto F, Serrano J, Goñi I. Intake and bioaccessibility of total polyphenols in a whole diet. Food Chem. 2007;101(2):492–501.

9. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. Am J Clin Nutr. 2005;81(1 Suppl):243S–255S.

10. Covas M-I, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft H-JF, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145(5):333–41.

11. Visioli F, Caruso D, Grande S, Bosisio R, Villa M, Galli G, et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. Eur J Nutr. 2005;44(2):121–7.

12. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2005;82(3):694–9.

13. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekström AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. Gastroenterology. 2002;123(4):985—991.

14. Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. Br J Nutr. 2004;92(2):311–9.

15. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De La Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: A randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2007;167(11):1195–203.

16. Crowe FL, Roddam AW, Key TJ, Appleby PN, Overvad K, Jakobsen MU, et al. Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study. Eur Heart J. 2011;32(10):1235–43.

17. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, Perrin A-E, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and WomenThe HALE Project. JAMA [Internet]. 2004;292(12):1433–9.

18. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2007 ;28(19):2375–414.

19. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis. 2006;189(1):19–30.

20. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis. 2008;197(1):12–24.

21. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2009;169(7):659–69.

22. Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. Am J Clin Nutr. 2009;90(1):56–63.

23. Hidalgo-Mora JJ, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez ML, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. Maturitas. 2020;132:65–9.

24. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. Bmj. 1995;311(7018):1457.

25. Manios Y, Moschonis G, Grammatikaki E, Mavrogianni C, van den Heuvel EGHM, Bos R, et al. Food group and micronutrient intake adequacy among children, adults and elderly women in Greece. Nutrients. 2015;7(3):1841–58.

26. Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiù MP, Verducci G, Fruttini D. Dietary studies on two rural italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend Of food and nutrient intake from 1960 to 1991. Eur J Clin Nutr. 1999;53(11):854–60.

27. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short screener is valid for assessing mediterranean diet adherence among older spanish men and women. J Nutr.

2011;141(6):1140–5.

28. World Health Organization. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. Nota descriptiva Nº311. 2012. p.2. Disponible en: http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

29. Chan RSM, Woo J. Prevention of overweight and obesity: How effective is the current public health approach. Int J Environ Res Public Health. 2010;7(3):765–83.

30. Bertoli S, Leone A, Vignati L, Bedogni G, Martínez-González MÁ, Bes-Rastrollo M, et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with visceral abdominal tissue in Caucasian subjects. Clin Nutr. 2015;34(6):1266–72.

31. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. Am J Med. 2003;115 Suppl:37S–41S.

32. Esposito K, Kastorini C-M, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean Diet and Weight Loss: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Metab Syndr Relat Disord. 2011;9(1):1–12.

33. Fischer M, Stronati M, Lanari M. Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. Ital J Pediatr. 2017;43(1):1–8.

34. Mikkelsen TB, Osterdal ML, Knudsen VK, Haugen M, Meltzer HM, Bakketeig L, et al. Association between a Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among Danish women: a prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(3):325–30.

35. Fernández-Barrés S, Romaguera D, Valvi D, Martínez D, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, et al. Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: the INMA birth cohort study. Pediatr Obes. 2016;11(6):491–9.

36. Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. Int J Prev Med. 2012;3(1):1–7.

37. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. Am J Med. 2016;129(4):407–415.e4.

38. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Tebar FJ, Zamora S. Relation between degree of obesity and site-specific adipose tissue fatty acid composition in a Mediterranean population. Nutrition. 2011;27(2):170–6.

39. Funtikova AN, Benítez-Arciniega AA, Gomez SF, Fitó M, Elosua R, Schröder H. Mediterranean diet impact on changes in abdominal fat and 10-year incidence of abdominal obesity in a Spanish population. Br J Nutr. 2014;111(8):1481–7.

40. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. Eur J Clin Nutr. 2008;62(5):651–9.

41. Medina-Remón A, Casas R, Tressserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a

substudy of the PREDIMED trial. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(1):114–28.

42. 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;92(5):1189–96.

43. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):369–81.

44. Gažarová M, Galšneiderová M, Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. Rocz Panstw Zakl Hig. 2019;70(3):267–75.

45. Nazare J-A, Smith J, Borel A-L, Aschner P, Barter P, Van Gaal L, et al. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). Am J Cardiol. 2015;115(3):307–15.

46. Cohn SH. In vivo neutron activation analysis; a new technique in nutritional research. J Nutr Biochem. 1992;3(8):378–86.

47. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2002;26(6):789–96.

48. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;116(1):39–48.

49. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet (London, England). 2004;363(9403):157–63.

50. González CA, Pera G, Agudo A, Amiano P, Barricarte A, Beguiristain JM, et al. Factores asociados a la acumulación de grasa abdominal estimada mediante índices antropométricos. Med Clin (Barc). 2000;114(11):401–6.

51. Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick Z V, Colliver JA, Owen OE. Reassessment of body mass indices. Am J Clin Nutr. 1990;52(3):405–8.

52. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486–97.

53. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2(5–6):231–7.

54. Documento de consenso sobre el síndrome metabólico - Sociedad Española de Cardiología [Internet]. Disponible en: https://secardiologia.es/blog/1678-documento-consenso-sindrome-metabolico

55. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. J Obes. 2013;2013:393192.

56. Yang H, Youm Y-H, Vandanmagsar B, Rood J, Kumar KG, Butler AA, et al. Obesity accelerates thymic aging. Blood. 2009;114(18):3803–12.

57. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating Mononuclear Cells in the Obese Are in a Proinflammatory State. Circulation. 2004;110(12):1564–71.

58. Lazarou C, Panagiotakos D, Matalas A-L. The role of diet in prevention and management of type 2 diabetes: implications for public health. Crit Rev Food Sci Nutr. 2012;52(5):382–9.

59. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. Diabet Med. 2005;22(11):1581–8.

60. Ortega E, Franch J, Castell C, Goday A, Ribas-Barba L, Soriguer F, et al. Mediterranean diet adherence in individuals with prediabetes and unknown diabetes: the Di@bet.es Study. Ann Nutr Metab. 2013;62(4):339–46.

61. Karamanos B, Thanopoulou A, Anastasiou E, Assaad-Khalil S, Albache N, Bachaoui M, et al. Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. Eur J Clin Nutr. 2014;68(1):8–13.

62. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. Arch Intern Med.

2012;172(20):1566–72.

63. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. Lancet (London, England). 2007;370(9588):667–75.

64. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care. 2011;34(1):14–9.

65. Brouns F. Saccharide Characteristics and Their Potential Health Effects in Perspective. Front Nutr. 2020;7:75.

66. Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2009;26(9):900–7.

67. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. 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;151(5):306–14.

68. Lasa A, Miranda J, Bulló M, Casas R, Salas-Salvadó J, Larretxi I, et al. Comparative effect of two Mediterranean diets versus a low-fat diet on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr. 2014;68(7):767–72.

69. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007;30(5):1212–8.

70. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013;59(1):138–43.

71. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1654–63.

72. Cho SS, Qi L, Fahey GCJ, Klurfeld DM. Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2013;98(2):594–619.

73. Victor VM, Rocha M, Herance R, Hernandez-Mijares A. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes. Curr Pharm Des. 2011;17(36):3947–58.

74. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2009;302(2):179–88.

75. Kakkar R, Lee RT. Cardiovascular diseases. Vol. 4, Drug Discovery Today: Disease Models. [Internet] 2007. p. 163-4. Disponible en: Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/

76. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm J-D, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. Circ Res. 2017;121(6):677–94.

77. Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Nutrition and Cardiovascular Disease-an Update. Curr Atheroscler Rep. 2018;20(2):8.

78. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018;378(25):e34.

79. 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;48(1):42–53.e1.

80. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(15):3218–32.

81. 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;99(6):779–85.

82. Kastorini C-M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Georgousopoulou E, Pitaraki E, Puddu PE, et al. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. Atherosclerosis. 2016;246:87–93.

83. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1999;69(1):30–42.

84. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Mitjavila MT, Estruch R, Marti A. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. Eur J Clin Nutr. 2009;63(12):1387–93.

85. Ricceri F, Giraudo MT, Fasanelli F, Milanese D, Sciannameo V, Fiorini L, et al. Diet and endometrial cancer: A focus on the role of fruit and vegetable intake, Mediterranean diet and dietary inflammatory index in the endometrial cancer risk. BMC Cancer. 2017;17(1):1–7.

86. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. N Engl J Med. 2003;349(11):1064–75.

87. Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani U a, Gaziano JM, Hennekens CH. Cardiac Death Among US Male Physicians. Circulation. 1999;944–50.

88. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood Levels of Long-Chain n–3 Fatty Acids and the Risk of Sudden Death. N Engl J Med. 2002;346(15):1113–8.

89. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057–69.

90. Wang W, Wang Y, Long J, Wang J, Haudek SB, Overbeek P, et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells. Cell Metab. 2012;15(2):186–200.

91. World Health Organization. Cancer. [Internet]. Cancer. 2018. p. 1. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/

92. Mentella MC, Scaldaferri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and mediterranean diet: A review. Nutrients. 2019;11(9):1–25.

93. Bodén S, Myte R, Wennberg M, Harlid S, Johansson I, Shivappa N, et al. the inflammatory potential of diet in determining cancer risk; A prospective investigation of two dietary pattern scores. PLoS One. 2019;14(4):1–16.

94. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. Nutr J. 2004;3:1–21.

95. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Cancer Causes Control. 2013;24(4):611–27.

96. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. Gastroenterology. 2015;148(6):1244–1260.e16.

97. Magalhães B, Bastos J, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: A case-control study from Portugal. Eur J Cancer Prev. 2011;20(5):389–95.

98. Park SY, Boushey CJ, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. High-Quality Diets Associate With Reduced Risk of Colorectal Cancer: Analyses of Diet Quality Indexes in the Multiethnic Cohort. Gastroenterology. 2017;153(2):386–394.e2.

99. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: Results from a European cohort. Eur J Epidemiol. 2013;28(4):317–28.

100. Fliss-Isakov N, Kariv R, Webb M, Ivancovsky D, Margalit D, Zelber-Sagi S. Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study. World J Gastroenterol. 2018;24(24):2617–27.

101. Castelló A, Amiano P, Fernández de Larrea N, Martín V, Alonso MH, Castaño-Vinyals G, et al. Low adherence to the western and high adherence to the mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer. Eur J Nutr. 2019;58(4):1495–505.

102. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, De Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to pylori. Int J Cancer. 2015;136(2):487–90.

103. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bas Bueno-de-Mesquita H, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric

adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. Am J Clin Nutr. 2010;91(2):381–90.

104. Romero-Ortuno R. Frailty in Primary Care. Interdiscip Top Gerontol Geriatr. 2015;41:85–94.

105. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56.

106. Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández N, Fernández-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. Maturitas. 2016;93:89–99. 9

107. Shikany JM, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Cawthon PM, Lewis CE, Dam TTL, et al. Macronutrients, diet quality, and frailty in older men. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci. 2014;69(6):695–701.

108. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. N Engl J Med. 2003;348(26):2599–608.

109. Isanejad M, Sirola J, Mursu J, Rikkonen T, Kröger H, Tuppurainen M, et al. Association of the Baltic Sea and Mediterranean diets with indices of sarcopenia in elderly women, OSPTRE-FPS study. Eur J Nutr. 2018;57(4):1435–48.

110. Feart C, Lorrain S, Ginder Coupez V, Samieri C, Letenneur L, Paineau D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of fractures in French older persons. Osteoporos Int. 2013;24(12):3031–41.

111. Wang Y, Hao Q, Su L, Liu Y, Liu S, Dong B. Adherence to the Mediterranean Diet and the Risk of Frailty in Old People: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr Health Aging. 2018;22(5):613–8.

112. Woods RK, Walters EH, Raven JM, Wolfe R, Ireland PD, Thien FCK, et al. Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. Am J Clin Nutr. 2003;78(3):414–21.

113. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(10 Pt 1):1823–8.

114. Tang et al. 2005. Obesity paradox in patients with cancer: A systematic reviwe and meta-analysis of 6,320,365 patients. Bone. 2008;23(1):1–7.

115. López-Farré AJ. Los genes de la alimentación y el deporte. Ediciones Complutense; 2019. p. 71-96 .

116. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2005;162(2):101–14.

117. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2008;52(15):1201–10.

118. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(6):619–24.

119. Yu K, Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. Gene. 2020;733(312).

120. Magno FCCM, Guaraná HC, da Fonseca ACP, Pedrosa AP, Zembrzuski VM, Cabello PH, et al. Association of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, leptin, IL6 and TNFα concentrations, food intake and eating behaviors in morbidly obese women. Eat Weight Disord. 2020;(0123456789).

121. Khodarahmi M, Jafarabadi MA, Farhangi MA. Melanocortin-4 receptor (MC4R) rs17782313 polymorphism interacts with Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) and Mediterranean Dietary Score (MDS) to affect hypothalamic hormones and cardio-metabolic risk factors among obese individuals. Genes Nutr. 2020;15(1).

122. Park S, Daily JW, Zhang X, Jin HS, Lee HJ, Lee YH. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. Nutr Metab. 2016;13(1):1–10.

123. Scuteri A, Sanna S, Chen W-M, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. PLoS Genet. 2007;3(7):e115.

124. Wang H, Dong S, Xu H, Qian J, Yang J. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis.

Mol Biol Rep. 2012;39(5):5691–8.

125. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889–94.

126. Liaw Y-C, Liaw Y-P, Lan T-H. Physical Activity Might Reduce the Adverse Impacts of the FTO Gene Variant rs3751812 on the Body Mass Index of Adults in Taiwan. Genes (Basel). 2019;10(5).

127. Speakman JR. The "Fat Mass and Obesity Related" (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. Curr Obes Rep. 2015;4(1):73–91.

128. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, García-Rios A, Phillips CM, Williams CM, Gulseth HL, et al. Pleiotropic effects of TCF7L2 gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: From the LIPGENE study. Atherosclerosis. 2011;214(1):110–6.

129. Melzer D, Murray A, Hurst AJ, Weedon MN, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Effects of the diabetes linked TCF7L2polymorphism in a representative older population. BMC Med. 2006;4(1):34.

130. Warodomwichit D, Arnett DK, Kabagambe EK, Tsai MY, Hixson JE, Straka RJ, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effect of TCF7L2 gene variants on postprandial lipemia. J Nutr. 2009;139(3):439–46.

131. Galal AA, Abd Elmajeed AA, Elbaz RA, Wafa AM, Elshazli RM. Association of Apolipoprotein E gene polymorphism with the risk of T2DM and obesity among Egyptian subjects. Gene. 2021;769(October 2020):145223.

132. Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. APO E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. Physiol Genomics. 2001;2001(4):101–8.

133. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2013;2013:1–7.

134. Yu X, Jacobs DR, Schreiner PJ, Gross MD, Steffes MW, Fornage M. The uncoupling protein 2 Ala55Val polymorphism is associated with diabetes mellitus: The CARDIA study. Clin Chem. 2005;51(8):1451–6.

135. Zhou Y, Simmons D, Hambly BD, McLachlan CS. Interactions between UCP2 SNPs and telomere length exist in the absence of diabetes or pre-diabetes. Sci Rep. 2016;6(September):1–7.

136. Aly O, Zaki HH, Herzalla MR, Fathy A, Raafat N, Hafez MM. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients. PLoS One. 2020;15(6).

137. Chirita-Emandi A, Serban CL, Paul C, Andreescu N, Velea I, Mihailescu A, et al. Chdh-pnpla3 gene–gene interactions predict insulin resistance in children with obesity. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther. 2020;13:4483–94.

138. Pickering C, Suraci B, Semenova EA, Boulygina EA, Kostryukova ES, Kulemin NA, et al. A Genome-Wide Association Study of Sprint Performance in Elite Youth Football Players. J strength Cond Res. 2019;33(9):2344–51.

139. Pickering C, Kiely J, Suraci B, Collins D. The magnitude of Yo-Yo test improvements following an aerobic training intervention are associated with total genotype score. PLoS One. 2018;13(11):1–11.

140. Tsianos GI, Evangelou E, Boot A, Zillikens MC, van Meurs JBJ, Uitterlinden AG, et al. Associations of polymorphisms of eight muscle- or metabolism-related genes with performance in Mount Olympus marathon runners. J Appl Physiol. 2010;108(3):567–74.

141. Bigham AW, Kiyamu M, León-Velarde F, Parra EJ, Rivera-Ch M, Shriver MD, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and arterial oxygen saturation at high altitude in Peruvian Quechua. High Alt Med Biol. 2008;9(2):167–78.

142. González-Soltero R, Blanco Fernández de Valderrama MJ, González-Soltero E, Larrosa M. Can study of the ADRB3 gene help improve weight loss programs in obese individuals? Endocrinol Diabetes y Nutr. 2021;68(1):66–73. 3

143. Jesus ÍC de, Alle LF, Munhoz EC, Silva LR da, Lopes WA, Tureck LV, et al. Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. J Pediatr (Rio J). 2018;94(4):425–31.

144. Iemitsu M, Fujie S, Murakami H, Sanada K, Kawano H, Gando Y, et al. Higher cardiorespiratory fitness attenuates the risk of atherosclerosis associated with ADRB3 Trp64Arg polymorphism. Eur J Appl Physiol. 2014;114(7):1421–8.

145. Santiago C, Ruiz JR, Buxens A, Artieda M, Arteta D, González-Freire M, et al. Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene is associated with elite endurance performance. Br J Sports Med. 2011;45(2):147–9.

146. Petr M, Maciejewska-Skrendo A, Zajac A, Chycki J, Stastny P. Association of elite sports status with gene variants of peroxisome proliferator activated receptors and their transcriptional coactivator. Int J Mol Sci. 2020;21(1).

147. Yvert T, Miyamoto-Mikami E, Tobina T, Shiose K, Kakigi R, Tsuzuki T, et al. PPARGC1A rs8192678 and NRF1 rs6949152 Polymorphisms Are Associated with Muscle Fiber Composition in Women. Genes (Basel). 2020;11(9).

148. Tharabenjasin P, Pabalan N, Jarjanazi H. Association of PPARGC1A Gly428Ser (rs8192678) polymorphism with potential for athletic ability and sports performance: A meta-analysis. PLoS One. 2019;14(1):1–18.

149. He Z, Hu Y, Feng L, Bao D, Wang L, Li Y, et al. Is there an association between PPARGC1A genotypes and endurance capacity in Chinese men? Scand J Med Sci Sports. 2008;18(2):195–204.

150. Alvarez-Romero J, Voisin S, Eynon N, Hiam D. Mapping Robust Genetic Variants Associated with Exercise Responses. Int J Sports Med. 2021;42(1):3–18.

151. McHill AW, Wright KPJ. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes. 2017;18 Suppl 1:15–24.

152. Bonanno L, Metro D, Papa M, Finzi G, Maviglia A, Sottile F, et al. Assessment of sleep and obesity in adults and children: Observational study. Medicine (Baltimore). 2019;98(46):e17642.

153. Gianfredi V, Nucci D, Tonzani A, Amodeo R, Benvenuti AL, Villarini M, et al. Sleep disorder, Mediterranean Diet and learning performance among nursing students: inSOMNIA, a cross-sectional study. Ann Ig. 2018;30(6):470–81.

154. Ruggiero E, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Persichillo M, Bracone F, Cerletti C, et al. Socioeconomic and psychosocial determinants of adherence to the Mediterranean diet in a general adult Italian population. Eur J Public Health. 2019;29(2):328–35.

155. Bibiloni MDM, González M, Julibert A, Llompart I, Pons A, Tur JA. Ten-Year Trends (1999–2010) of Adherence to the Mediterranean Diet among the Balearic Islands' Adult Population. Nutrients. 2017;9(7).

156. Bach J. ¿Qué es la Dieta Mediterránea? - Fundación Dieta Mediterránea [Internet]. Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio

Ambiente. 2015. p.5. Disponible en: https://dietamediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/#piramide

157. Vallée A, Gabet A, Deschamps V, Blacher J, Olié V. Relationship between Nutrition and Alcohol Consumption with Blood Pressure: The ESTEBAN Survey. Nutrients. 2019;11(6).

158. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. Nutrients. 2012;4(7):759–81.

159. Scholz A, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M, Gimenez-Monzo D, Gonzalez-Palacios S, Valera-Gran D, et al. Alcohol consumption and Mediterranean Diet adherence among health science students in Spain: the DiSA-UMH Study. Gac Sanit. 2016;30(2):126–32.

160. Bonaccio M, Bonanni AE, Castelnuovo A Di, De Lucia F, Donati MB, De Gaetano G, et al. Low income is associated with poor adherence to a Mediterranean diet and a higher prevalence of obesity: Cross-sectional results from the Moli-sani study. BMJ Open. 2012;2(6):1–9.

161. Grao-Cruces A, Nuviala A, Fernández-Martínez A, Porcel-Gálvez A-M, Moral-García J-E, Martínez-López E-J. [Adherence to the Mediterranean diet in rural and urban adolescents of southern Spain, life satisfaction, anthropometry, and physical and sedentary activities]. Nutr Hosp. 2013;28(4):1129–35.

162. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene Is Significantly Associated with Obesity and Predicts a Small Percentage of Body Weight and Body Composition Variability. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4434–9.

163. Resende CMM, Durso DF, Borges KBG, Pereira RM, Rodrigues GKD, Rodrigues KF, et al. The polymorphism rs17782313 near MC4R gene is related with anthropometric changes in women submitted to bariatric surgery over 60 months. Clin Nutr. 2018;37(4):1286–92.

164. Cauchi S, Meyre D, Dina C, Choquet H, Samson C, Gallina S, et al. Transcription Factor TCF7L2 Genetic Study in the French Population. Diabetes. 2006;55(10):2903–8.

165. Li P, Tiwari HK, Lin W-Y, Allison DB, Chung WK, Leibel RL, et al. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. Int J Obes (Lond). 2014;38(5):724–9.

166. Rodríguez-Pardo C, Segura A, Zamorano-León JJ, Martínez-Santos C, Martínez D, Collado-Yurrita L, et al. Decision tree learning to predict overweight/obesity based on body mass index and gene polymporphisms. Gene. 2019;699(July 2018):88–93. 1

167. Geoghegan G, Simcox J, Seldin MM, Parnell TJ, Stubben C, Just S, et al. Targeted deletion of Tcf7l2 in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. Mol Metab. 2019;24(March):44–63.

168. Cauchi S, Choquet H, Gutiérrez-Aguilar R, Capel F, Grau K, Proença C, et al. Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations. Obesity (Silver Spring). 2008;16(2):476–82.

169. Nasreddine L, Akika R, Mailhac A, Tamim H, Zgheib NK. The Interaction between Genetic Polymorphisms in FTO and TCF7L2 Genes and Dietary Intake with Regard to Body Mass and Composition: An Exploratory Study. J Pers Med. 2019;9(1).

170. Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SFA, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. Nat Genet. 2007;39(2):218–25.

171. Cauchi S, Meyre D, Dina C, Choquet H, Samson C, Gallina S, et al. Transcription Factor TCF7L2 Genetic Study in the French Population. Diabetes. 2006;55(10):2903–8.

172. Franco LP, Gonçalves Zardini Silveira A, Sobral de Assis Vasconcelos Lima R, Horst MA, Cominetti C. APOE genotype associates with food consumption and body composition to predict dyslipidaemia in Brazilian adults with normal-weight obesity syndrome. Clin Nutr. 2018;37(5):1722–7.

173. Tejedor MT, Garcia-Sobreviela MP, Ledesma M, Arbones-Mainar JM. The apolipoprotein E polymorphism rs7412 associates with body fatness independently of plasma lipids in middle aged men. PLoS One. 2014;9(9):e108605.

174. Karamfilova V, Gateva A, Assyov Y, Alexiev A, Savov A, Yaneva N, et al. Pnpla3 i148m polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease, obesity and prediabetes. J Gastrointest Liver Dis. 2019;28(4):433–8.

175. Karamfilova V, Gateva A, Assyov Y, Alexiev A, Savov A, Yaneva N, et al. PNPLA3 I148M Polymorphism in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Obesity and Prediabetes. J Gastrointestin Liver Dis. 2019;28(4):433–8.

176. Zaharia OP, Strassburger K, Knebel B, Kupriyanova Y, Karusheva Y, Wolkersdorfer M, et al. Role of patatin-like phospholipase domain–containing 3 gene for hepatic lipid content and insulin resistance in diabetes. Diabetes Care. 2020;43(9):2161–8.

177. Li J, Jiang R, Cong X, Zhao Y. UCP2 gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of UCP2 in cancer. FEBS Lett. 2019;593(18):2525–34.

178. Yoon Y, Park BL, Cha MH, Kim KS, Cheong HS, Choi YH, et al. Effects of genetic polymorphisms of UCP2 and UCP3 on very low calorie diet-induced body fat reduction in Korean female subjects. Biochem Biophys Res Commun. 2007;359(3):451–6.

179. Oktavianthi S, Trimarsanto H, Febinia CA, Suastika K, Saraswati MR, Dwipayana P, et al. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:1–10.

180. Kring SII, Larsen LH, Holst C, Toubro S, Hansen T, Astrup A, et al.

Genotype-phenotype associations in obesity dependent on definition of the obesity phenotype. Obes Facts. 2008;1(3):138–45.

181. Saliba LF, Reis RS, Brownson RC, Hino AA, Tureck L V, Valko C, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. Genet Mol Biol. 2014;37(1):15–22.

182. Bea JW, Lohman TG, Cussler EC, Going SB, Thompson PA. Lifestyle modifies the relationship between body composition and adrenergic receptor genetic polymorphisms, ADRB2, ADRB3 and ADRA2B: A secondary analysis of a randomized controlled trial of physical activity among postmenopausal women. Vol. 40, Behavior Genetics. 2010. p. 649–59.

183. Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Impact of variation in ADRB2, ADRB3, and GNB3 genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc. 2006;18(2):182–6.

184. Oberkofler H, Esterbauer H, Hell E, Krempler F, Patsch W. The Gln27Glu polymorphism in the beta2-adrenergic receptor gene is not associated with morbid obesity in Austrian women. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2000;24(3):388–90.

185. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9(6):e100489.

186. Daghestani M, Daghestani M, Daghistani M, Eldali A, Hassan ZK, Elamin MH, et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. Lipids Health Dis. 2018;17(1):58.

187. Xie C, Hua W, Zhao Y, Rui J, Feng J, Chen Y, et al. The ADRB3 rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis. Adipocyte. 2020;9(1):77–86.

188. Zaharia OP, Strassburger K, Knebel B, Kupriyanova Y, Karusheva Y, Wolkersdorfer M, et al. Role of Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 Gene for Hepatic Lipid Content and Insulin Resistance in Diabetes. Roden M, Roden M, Al-Hasani H, Burkart V, Buyken AE, Eckel J, et al., editors. Diabetes Care [Internet]. 2020; 43(9): 2161-2168.

189. Gielen M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Joosen AMCP, Vlietinck R, Derom C, et al. Heritability and genetic etiology of habitual physical activity: A twin study with objective measures. Genes Nutr. 2014;9(4).

190. Ortega-Azorín C, Sorlí J V, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, et al. 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;11:137.

191. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, Celis-Morales C, Macready AL, Fallaize R, et al. Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. Nutrients. 2017;9(10).

192. Sotos-Prieto M, Smith CE, Lai C-Q, Tucker KL, Ordovas JM, Mattei J. Mediterranean Diet Adherence Modulates Anthropometric Measures by TCF7L2 Genotypes among Puerto Rican Adults. J Nutr. 2020;150(1):167–75.

193. Barabash A, Valerio JD, Garcia de la Torre N, Jimenez I, Del Valle L, Melero V, et al. TCF7L2 rs7903146 polymorphism modulates the association between adherence to a Mediterranean diet and the risk of gestational diabetes mellitus. Metab open. 2020;8:100069.

194. Moral García JE, Agraso López AD, Pérez Soto JJ, Rosa Guillamón A, Tarraga Marcos L, García Canto E, et al. [Phisical activity practice according to adherence to the Mediterranean diet, alcohol consumption and motivation in adolescents]. Nutr Hosp. 2019;36(2):420–7.

ANEXOS

Anexo I



Siguiente

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo con la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Le invitamos a participar en este estudio porque queremos diseñar algoritmos mediante inteligencia artificial que nos permitan identificar y predecir personas en riesgo de sufrir sobrepeso/obesidad y de patologías asociadas al sobrepeso/obesidad (comorbilidades). Estos algoritmos se van a crear mediante técnicas de inteligencia artificial y por ello necesitamos disponer de datos de un amplio número de participantes que reflejen situaciones de estilo de vida diferente, como por ejemplo personas que hagan ejercicio o no o que tengan ya sobrepeso/obesidad o no etc.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. El motivo de la realización de este estudio es porque uno de los problemas de salud importantes de nuestro tiempo es el impacto negativo que tienen el sobrepeso/obesidad sobre la salud de las personas. El sobrepeso/obesidad además de considerarse por sí mismas enfermedades, son importantes factores de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades crónicas (comorbilidades), principalmente la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, distintos tipos de cáncer, enfermedades pulmonares, etc. Por ello, es evidente la importancia que tendría poder predecir el riesgo de sufrir sobrepeso/obesidad y sus comorbilidades para poder prevenirlo precozmente. Esta predicción precoz se basaría fundamentalmente en la modificación de los hábitos de vida, particularmente personalizando la nutrición, y el tipo de actividad física en función de la genética de cada persona, ya que las diferencias genéticas de cada persona van a tener una influencia fundamental en la capacidad metabólica del individuo sobre los diferentes nutrientes y en las capacidades de cada individuo para realizar ejercicio físico y beneficiarse de él para el control del peso.

La inteligencia artificial y el Machine-learning son tecnologías que permiten a través de la incorporación de cientos de datos en un sistema informático preparado para ello, que el sistema desarrolle algoritmos predictivos capaces de identificar individuos en riesgo de sufrir, en este caso, sobrepeso/obesidad y sus comorbilidades combinando cuestionarios sobre hábitos de vida y análisis genéticos.

El objetivo principal del proyecto es diseñar algoritmos basados en cuestionarios sobre hábitos de vida, actividad física y factores socioculturales, además de unos análisis genéticos para conocer cambios en genes asociados a como metabolizamos los diferentes nutrientes y nuestra capacidad de realizar ejercicio físico. Estos algoritmos nos permitirían identificar individuos en riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad y enfermedades asociadas al sobrepeso/obesidad (enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, cáncer o algunas enfermedades pulmonares).

En el estudio se van a reclutar 12.000 individuos mayores de 18 años, durante tres años. En el cuarto año de duración del estudio es cuando los físicos e informáticos que participan en el estudio desarrollarán los algoritmos predictivos.

Para ayudarnos a desarrollar este algoritmo, le vamos a solicitar que rellene de forma totalmente anónima (no habrá ningún dato que pueda identificarle) y voluntaria en un dispositivo móvil (tablet) una serie de cuestionarios sobre sus hábitos de vida (aspectos de sus hábitos alimenticios, el ejercicio físico que realice y algunos aspecto socio-culturales), además de alguna pregunta sobre si padece o ha padecido alguna enfermedad cardiovascular grave, diabetes mellitus, cáncer o enfermedades pulmonares. Además, le vamos a solicitar que nos done una muestra de mucosa bucal que obtendremos con un hisopo (turunda), que no causa ningún tipo de daño, para realizar un análisis genético de genes relacionados con el metabolismo de nutrientes y capacidad de actividad física. A todas las personas de las que obtengamos la muestra para análisis genético no se les realizará el análisis genético a pesar de obtener su muestra. La elección de estas muestras para realizar dicho análisis será por azar.

Usted por su participación en el estudio no obtendrá probablemente un beneficio directo para su salud, pero sí ayudará a la ciencia y a la sociedad.
El promotor se compromete al cumplimiento de la legislación nacional sobre protección de datos vigente y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán totalmente anonimizados e identificados mediante un código, de manera que no incluye información que pueda identificarle, y nadie podrá relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la ley.

Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder a los datos para comprobar los procedimientos del estudio y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

Los datos codificados se recogerán en un fichero de investigación responsabilidad de la institución y se tratarán en el marco de su participación en este estudio.

El promotor adoptará las medidas pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación. Los datos codificados y anonimizados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos, de acuerdo con la legislación vigente. Estos datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el coordinador del estudio en el email: info.genobia.cm@gmail.com.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Además, al estar totalmente anonimizados sus datos y muestras biológicas no sería posible identificarlos y por lo tanto eliminarlos.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Su participación en este proyecto de investigación conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten. Al firmar este documento usted acepta que se utilicen sus muestras para las finalidades del presente estudio.

Como le hemos indicado, se obtendrá una muestra de su mucosa bucal para análisis genético de genes relacionados a como usted metaboliza diferentes nutrientes de la dieta, a como la combinación dieta-ejercicio físico puede modificar su control de peso y genes relacionado con para que tipo de ejercicio físico desde el punto de vista de su genética usted estaría más dotado.

Para la obtención de la muestra se le facilitará un bastoncillo que en la punta tiene una especie de algodón (hisopo). Usted mismo se pasará el hisopo por el interior de su boca (un minuto en el interior de cada carrillo). Posteriormente, la muestra obtenida se depositará sobre una tarjeta de cartón preparada para ello para que podamos obtener su ADN. La obtención de la muestra no tiene ningún riesgo para usted.

Las muestras estarán asociadas a un código que no podrán nunca ser relacionado con su identidad. Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Beneficios esperados por donación de las muestras: No se espera un beneficio directo para su salud por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas. No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

Lugar de análisis y almacenamiento de muestras: Durante el desarrollo del ensayo sus muestras pueden ser analizadas en el Aula de Innovación Tecnológica y Clínica Aplicada de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y se mantendrán almacenadas durante 5 años. Durante este proceso el responsable de las muestras será el promotor del ensayo.

En caso de conservación para usos futuros de las muestras, se mantendrán almacenadas en la colección de muestras de la misma Aula de Innovación Tecnológica y Clínica Aplicada (código C.0004995) durante 5 años.

Uso futuro de las muestras: Una vez finalizado el estudio las muestras podrán ser almacenadas en una colección de muestras y utilizadas en futuras investigaciones. La finalidad del almacenamiento de estas muestras es que sean utilizadas en proyectos de investigación que se pudieran realizar en el futuro relacionados con el que aquí planteamos. Las muestras almacenadas en la colección C.0004995 cuyo responsable es el Investigador Coordinador de este proyecto (Dr Antonio López Farré) no se cederán a terceros, y se utilizarán en proyectos informados favorablemente por un Comité de Ética de la Investigación, y relacionados con la línea de investigación predicción de sobrepeso/obesidad y sus comorbilidades. No se utilizarán o cederán sus muestras en una investigación diferente a esta línea de investigación.

Implicaciones de la información obtenida al analizar las muestras: Como sus muestras estarán desde el comienzo del estudio totalmente anonimizadas y sin trazabilidad con ningún dato que pudiera identificarle no será posible facilitar información acerca de los estudios de investigación en los que se hayan utilizado sus muestras, pero sí de los resultados generales del presente proyecto.

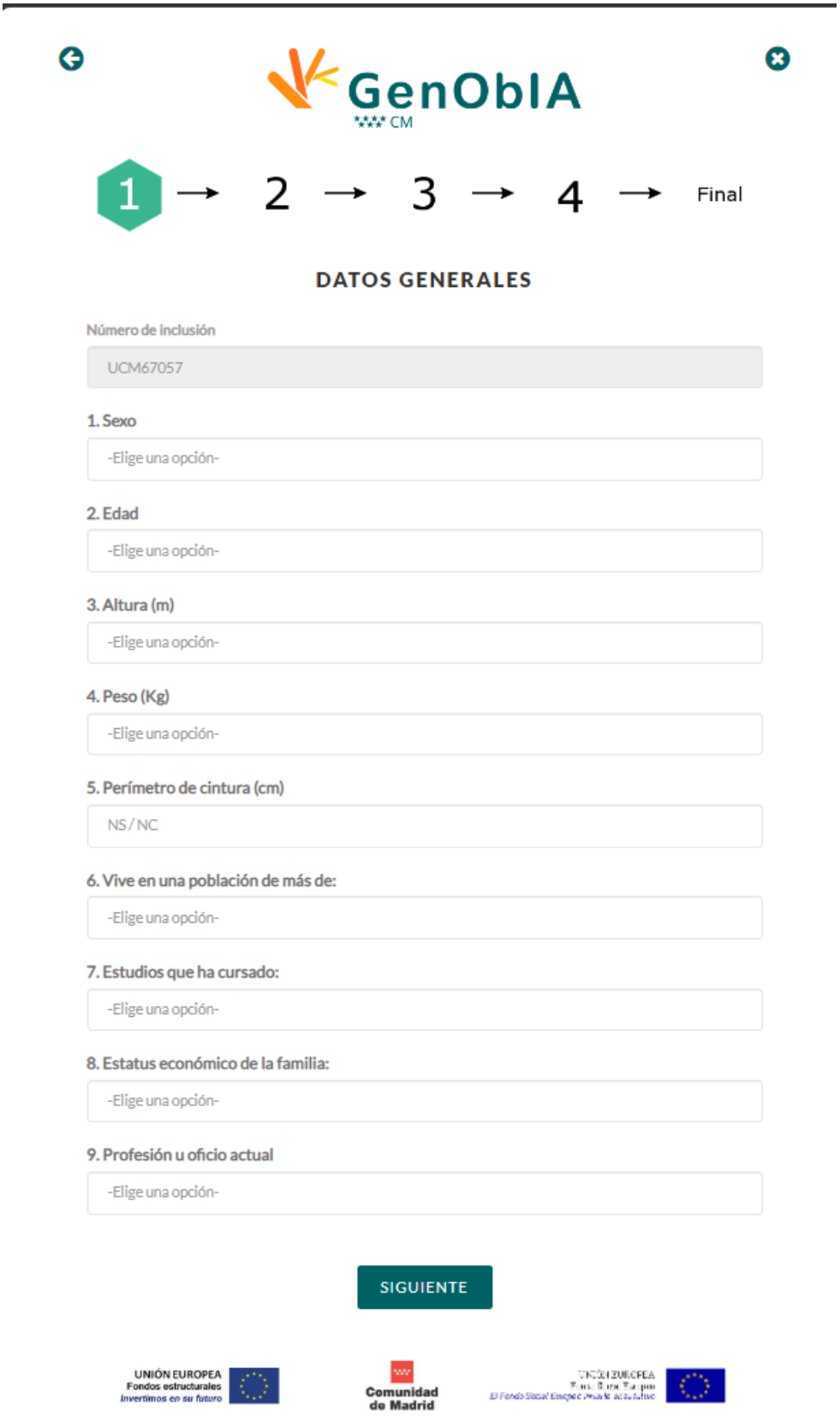
Siguiente

UNIÓN EUROPEA
Fondos estructurales
Invertimos en su futuro

Comunidad de Madrid

UNIÓN EUROPEA
Fondo Social Europeo
El Fondo Social Europeo invierte en tu futuro


GenObIA
CM
Consentimiento
He leído la hoja de información y he firmado el consentimiento para la realización del estudio.
Siguiente
UNIÓN EUROPEA
Fondos estructurales
Invertimos en su futuro
Comunidad de Madrid
UNIÓN EUROPEA
Fondo Social Europeo
El Fondo Social Europeo invierte en tu futuro



GenObIA
CM

1 → 2 → 3 → 4 → Final

DATOS GENERALES

Número de inclusión

UCM67057

1. Sexo

-Elige una opción-

2. Edad

-Elige una opción-

3. Altura (m)

-Elige una opción-

4. Peso (Kg)

-Elige una opción-

5. Perímetro de cintura (cm)

NS / NC

6. Vive en una población de más de:

-Elige una opción-

7. Estudios que ha cursado:

-Elige una opción-

8. Estatus económico de la familia:

-Elige una opción-

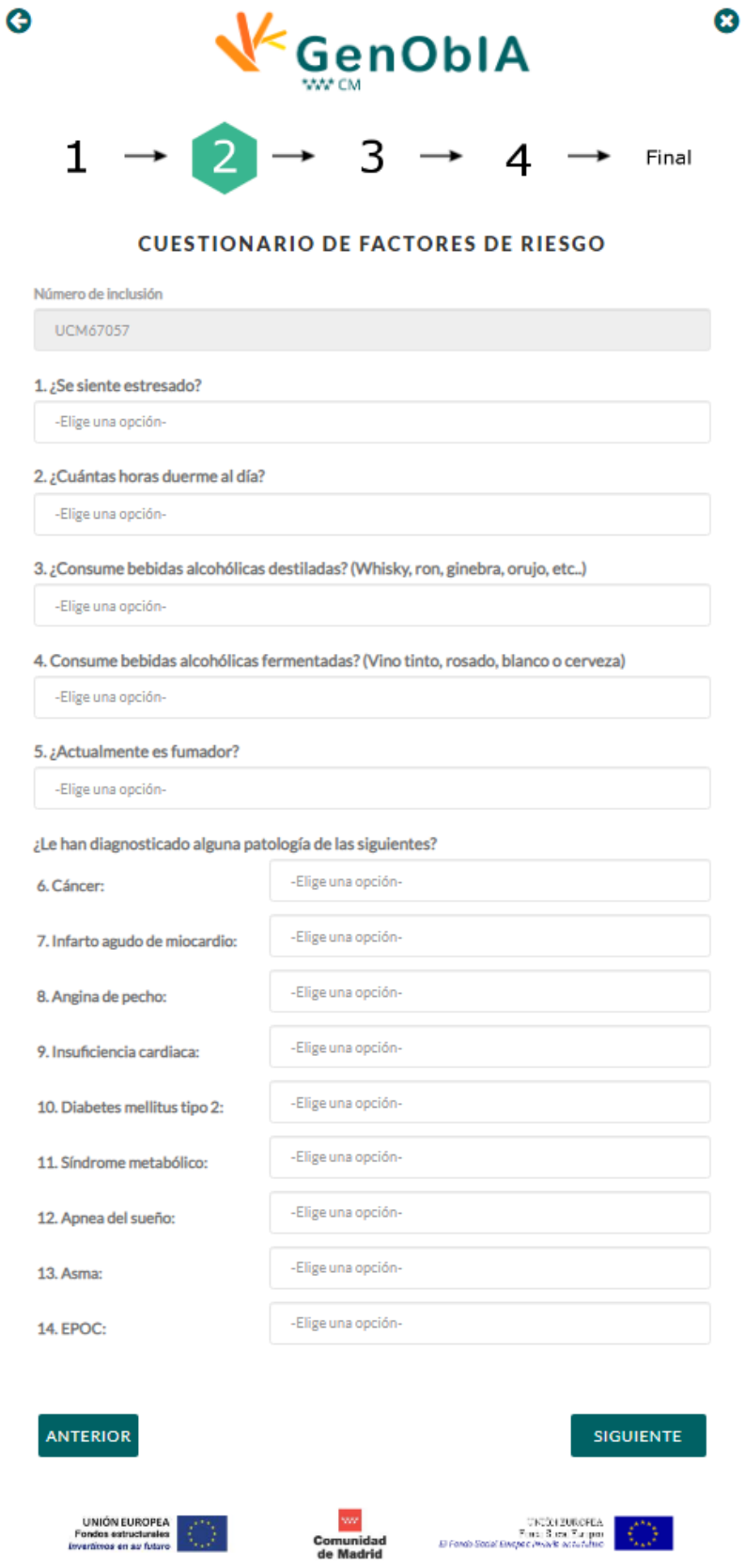
9. Profesión u oficio actual

-Elige una opción-

SIGUIENTE

UNIÓN EUROPEA
Fondos estructurales
Invertimos en su futuro

Comunidad de Madrid



GenObIA CM

1 → 2 → 3 → 4 → Final

CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO

Número de inclusión

UCM67057

1. ¿Se siente estresado?

-Elige una opción-

2. ¿Cuántas horas duerme al día?

-Elige una opción-

3. ¿Consume bebidas alcohólicas destiladas? (Whisky, ron, ginebra, orujo, etc..)

-Elige una opción-

4. Consume bebidas alcohólicas fermentadas? (Vino tinto, rosado, blanco o cerveza)

-Elige una opción-

5. ¿Actualmente es fumador?

-Elige una opción-

¿Le han diagnosticado alguna patología de las siguientes?

6. Cáncer: -Elige una opción-

7. Infarto agudo de miocardio: -Elige una opción-

8. Angina de pecho: -Elige una opción-

9. Insuficiencia cardiaca: -Elige una opción-

10. Diabetes mellitus tipo 2: -Elige una opción-

11. Síndrome metabólico: -Elige una opción-

12. Apnea del sueño: -Elige una opción-

13. Asma: -Elige una opción-

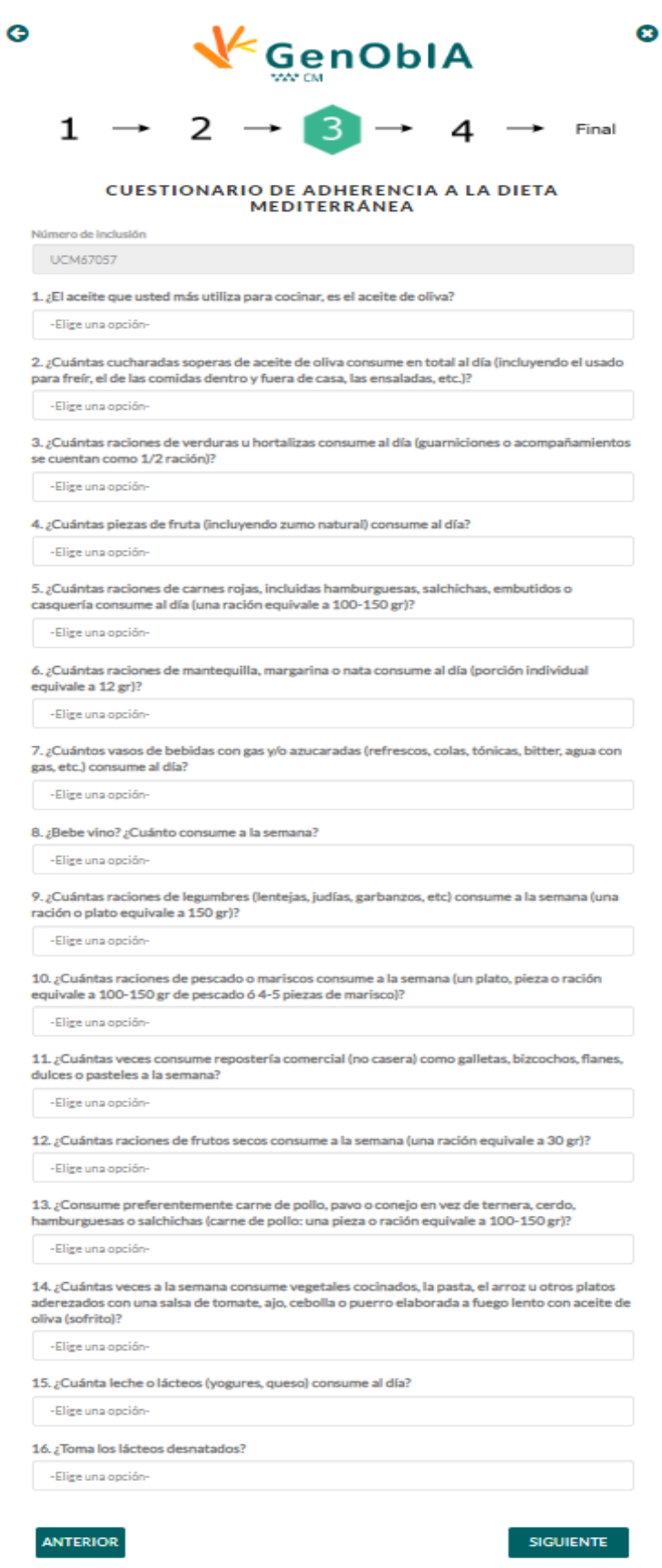
14. EPOC: -Elige una opción-

ANTERIOR SIGUIENTE

UNIÓN EUROPEA Fondos estructurales Invertimos en su futuro

Comunidad de Madrid

UNIÓN EUROPEA



GenObIA

1 → 2 → 3 → 4 → Final

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Número de inclusión

UCM67057

1. ¿El aceite que usted más utiliza para cocinar, es el aceite de oliva?

-Elige una opción-

2. ¿Cuántas cucharadas soperas de aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas dentro y fuera de casa, las ensaladas, etc.)?

-Elige una opción-

3. ¿Cuántas raciones de verduras u hortalizas consume al día (guarniciones o acompañamientos se cuentan como 1/2 ración)?

-Elige una opción-

4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?

-Elige una opción-

5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, incluidas hamburguesas, salchichas, embutidos o casquería consume al día (una ración equivale a 100-150 gr)?

-Elige una opción-

6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción individual equivale a 12 gr)?

-Elige una opción-

7. ¿Cuántos vasos de bebidas con gas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter, agua con gas, etc.) consume al día?

-Elige una opción-

8. ¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?

-Elige una opción-

9. ¿Cuántas raciones de legumbres (lentejas, judías, garbanzos, etc) consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?

-Elige una opción-

10. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?

-Elige una opción-

11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, bizcochos, flanes, dulces o pasteles a la semana?

-Elige una opción-

12. ¿Cuántas raciones de frutos secos consume a la semana (una ración equivale a 30 gr)?

-Elige una opción-

13. ¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)?

-Elige una opción-

14. ¿Cuántas veces a la semana consume vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?

-Elige una opción-

15. ¿Cuánta leche o lácteos (yogures, queso) consume al día?

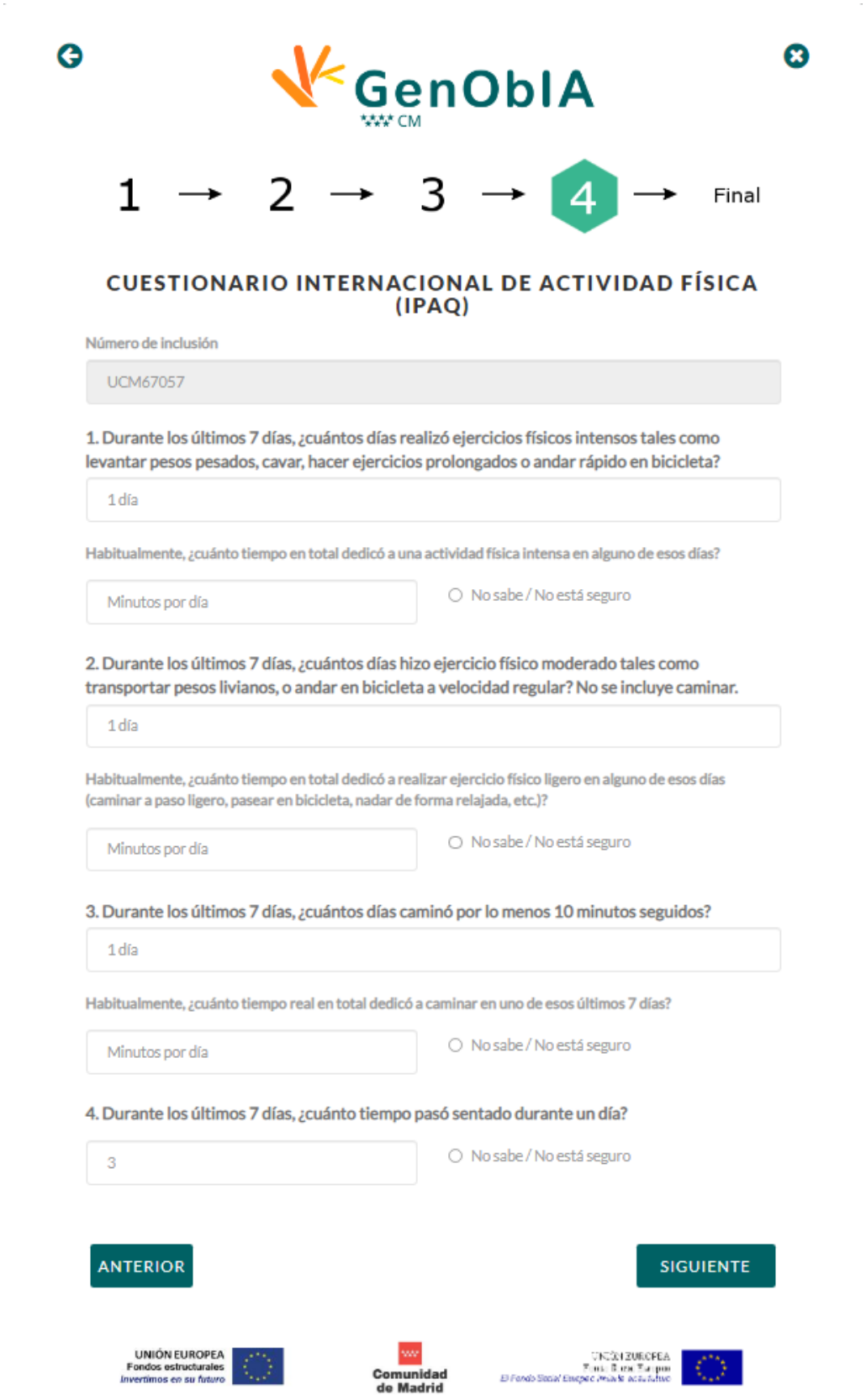
-Elige una opción-

16. ¿Toma los lácteos desnatados?

-Elige una opción-

ANTERIOR

SIGUIENTE



GenObIA
CM

1 → 2 → 3 → 4 → Final

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

Número de inclusión

UCM67057

1. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días realizó ejercicios físicos intensos tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios prolongados o andar rápido en bicicleta?

1 día

Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en alguno de esos días?

Minutos por día

○ No sabe / No está seguro

2. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días hizo ejercicio físico moderado tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular? No se incluye caminar.

1 día

Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a realizar ejercicio físico ligero en alguno de esos días (caminar a paso ligero, pasear en bicicleta, nadar de forma relajada, etc.)?

Minutos por día

○ No sabe / No está seguro

3. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

1 día

Habitualmente, ¿cuánto tiempo real en total dedicó a caminar en uno de esos últimos 7 días?

Minutos por día

○ No sabe / No está seguro

4. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día?

3

○ No sabe / No está seguro

ANTERIOR SIGUIENTE

UNIÓN EUROPEA
Fondos estructurales
Invertimos en su futuro

Comunidad de Madrid

Anexo II

GenObIA

Hoja de Consentimiento de Participante/CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Diseño, mediante inteligencia artificial, de algoritmos predictivos para la identificación de individuos en riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad y sus patologías asociadas: Aportación del análisis genético.
Código del protocolo	GenObIA-CM

Yo, ...

☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.

☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.

☐ He hablado con *<<nombre del investigador>>*_____

☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha:_____/____/____

(Nombre, firma y fecha
de puño y letra del participante)

Firma del investigador

Fecha:_____/_____/_____

(Nombre, firma y fecha
de puño y letra del investigador)

NUMERO DE INCLUSIÓN: _____

UNIÓN EUROPEA
Fondos estructurales
Invertimos en su futuro

Comunidad de Madrid

UNIÓN EUROPEA
Fondo Social Europeo
El Fondo Social Europeo invierte en tu futuro

Anexo III



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Secretario del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIm-R)**

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio titulado:

CÓDIGO: GenObIA-CM. B2017/BMD-3773
ESTUDIO TITULADO: Diseño, mediante inteligencia artificial, de algoritmos predictivos para la identificación de individuos en riesgo de desarrollar sobrepeso/obesidad y sus patologías asociadas: Aportación del análisis genético.
PROTOCOLO: V 2, 19 junio 2018.
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO: V 3, 26 junio 2018.
PROMOTOR: Consorcio GenObIACM.

y considera que :

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para que dicho estudio sea realizado por los investigadores principales y colaboradores que se relacionan a continuación:

- Universidad Complutense de Madrid/ Facultad de Medicina/ López Farre, Antonio
- FIIB de Atención Primaria/ EAP Villanueva de la Cañada/ Figueroa Alchapar, Joaquín
- FIB H. 12 de Octubre/ Fundación 12 de Octubre/ León Sanz, Miguel
- FIB H. Clínico San Carlos/ Fundación Clínico San Carlos
- FIB H. Gregorio Marañón/ Fundación H. Gregorio Marañón/ Puente Maestu, Luis
- FIB H. La Paz/ Instituto Investigación Sanitaria del H. La Paz (IDIPAZ)/ De Castro Carpeño, Francisco Javier.
- FIB H. Ramón y Cajal/ Fundación Ramón y Cajal/ Sabán Ruiz, José
- H. Infanta Leonor/ del Cañizo Gómez, Francisco Javier
- Universidad Carlos III de Madrid/ Escuela Politécnica Superior/ Molina López, José Manuel.
- Universidad Complutense de Madrid/ Facultad de Informática/ Hidalgo Pérez, Jose Ignacio

El Secretario en funciones del CEIm-Regional de la Comunidad de Madrid

MIGUEL ÁNGEL LOBO ÁLVAREZ - 50042611Q

El Promotor deberá enviar el informe anual sobre la marcha del estudio así como la declaración de finalización, el resumen con los resultados finales y las publicaciones científicas derivadas.

C/ Espronceda nº 24, 28003 Madrid comite.regional@salud.madrid.org Tel. 91-370 28 24 EC 20.18

El SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIm-R)

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **11 de junio de 2018, acta 06/2018,** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid, necesarios para que la decisión del citado CEIm sea válida.
3º El CEIm-R, tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95).
4º La composición actual del CEIm-R es la siguiente:

Dª. Sonia Soto Díaz (Medicina Familiar y Comunitaria – CEIm H. Ramón y Cajal
D. Alberto Marcos Dolado (Neurología – CEIm H. Clínico San Carlos)
D. José Domingo García Labajo (Medicina Intensiva – H. Rúber Internacional)
D. Juan Carlos Cámara Vicario (Oncología Médica – CEIm F. H. Alcorcón)
D. Miguel Cervero Jiménez (Medicina Interna – CEIm H. Severo Ochoa de Leganés)
Dª. Mª Ángeles Cruz Martos (Farmacéutica de Atención Primaria – H. de Fuenlabrada)
D. Igor Pinedo García (Licenciado en Derecho – ASJUSA)
Dª. María del Mar Ortega Gómez (Inmunología Clínica – CEIm H. La Princesa)
Dª. María Segura Bedmar (Farmacia Hospitalaria – H. Móstoles)
D. Juan Carpio Jovani (DUE – CEIm Grupo Hospital de Madrid)
Dª. María Beatriz Pérez Gorricho (Microbiología y Parasitología – CEIm H. I. Niño Jesús)
Dª Amelia García Luque (Farmacología Clínica – CEI Hospital Central de la Defensa)
D. Javier Sánchez-Rubio Fernández (Farmacia Hospitalaria – CEIm H. de Getafe) **Presidente en funciones**
D. Miguel Ángel María Tablado (Medicina Familiar y Comunitaria – CEIm H. Príncipe Asturias)
Dª. Carmen Sever Bermejo (representante de los intereses de los pacientes – FEDER)
Dª. María del Carmen de la Cruz Arguedas (Farmacia – CEIm H. Gregorio Marañón)
D. Miguel Ángel Lobo Álvarez (Medicina Familiar y Comunitaria – DG Planificación, Investigación y Formación) **Secretario en funciones**

El Promotor deberá enviar el informe anual sobre la marcha del estudio así como la declaración de finalización, el resumen con los resultados finales y las publicaciones científicas derivadas.

C/ Espronceda nº 24, 28003 Madrid comite.regional@salud.madrid.org Tel. 91-370 28 24 EC 20.18