



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

La Nutrigenética en el Tratamiento Personalizado de la Obesidad y del Riesgo Metabólico. Estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, Mediterránea)

Dña. Beatriz Vera Pérez
2018

Memoria presentada por
Lda. D^a BEATRIZ VERA PÉREZ
para optar al GRADO DE DOCTOR por la
Universidad de Murcia, 2018.

Esta Tesis Doctoral ha sido dirigida por:

Dra. MARTA GARAULET AZA.

Catedrática de Fisiología. Departamento de Fisiología.

Universidad de Murcia, España.

“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano”

— Isaac Newton

“La vida debe ser comprendida hacia atrás. Pero debe ser vivida hacia delante”

— Søren Kierkegaard

A mi familia, mi pilar fundamental.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, quiero agradecer a mi directora de tesis, D^a Marta Garaulet, Catedrática de Fisiología de la Universidad de Murcia, por dejarme formar parte de su equipo de investigación. Gracias por la confianza que depositó en mí desde el primer momento, por enseñarme tanto en el ámbito de la crono-nutrigenética, por su increíble capacidad de trabajo y perfeccionismo que te hace crecer como investigadora y, sobre todo, por la alegría e ilusión que nos transmite por la ciencia.

A todas las personas que a lo largo de estos cuatro años de doctorado forman o han formado parte de mi grupo de investigación. María Paz, qué haría yo sin tus consejos, sin nuestras charlas interminables y sin tu ayuda cada vez que lo he necesitado. Nuria y Vero, gracias por estar en mis momentos más difíciles y animarme siempre, sois dos grandes amigas, y sé que siempre puedo contar con vosotras. Jesús, aunque te metas conmigo (de broma) te quiero; eres un gran investigador y talentoso, vas a llegar lejos. Elena, te he conocido este año, pero en este poco tiempo me has transmitido mucho, ojalá llegues a donde te propongas. Laura, mi farmacéutica, gracias por preocuparte por mí y por tu ayuda. Puri, la portavoz del grupo, siempre está cuando le necesito, atenta y resolutiva. Patricia, Álvaro, Nieves, Teresa, Gemma, Cristina gracias por vuestra gran amistad. ¡Me siento tan afortunada de haberos conocido! ¡Gracias por todo lo que hemos vivido durante estos años!

Sin olvidarme de todas las personas que he conocido durante esta aventura: alumnos internos (Blanca, Cristina, Natalia, Karima...), compañeros de sala (Antonio, Juan Fernando, María, Domingo...), profesores y técnicos.

Y cómo no, a mis amigas de toda la vida, uno de mis pilares fundamentales. Tengo mucha suerte de haberlas conocido. No solo son bellas por dentro y por fuera, sino que además me llenan la vida de alegría y emoción. Gracias por estar siempre conmigo, y más aún por animarme en mis momentos más difíciles.

Por último, dar las gracias a mi familia, que lo es todo para mí. No conozco a personas tan valientes y luchadoras como mis padres. Con ellos he aprendido que no hay que rendirse nunca, luchar por lo que uno quiere y ante las adversidades, hacerse más fuerte. Mi hermano, lo admiro, es pura inteligencia, metodología y constancia. Mis abuelas, qué haría yo sin sus sabios consejos. A Jose y Olga, por preocuparse tanto por

mí y llenarme de ánimos. Cristina, la mejor cuñada que uno podría tener y pura creatividad. Mis tíos y primos, porque sé que siempre estarán ahí cuando los necesite. A mi Alfi, que lo quiero con locura. Gracias a ellos me han hecho ser la persona que soy hoy en día.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.	1
INTRODUCCIÓN.	4
<i>I. Obesidad.</i>	7
1. Epidemiología y definición.	7
2. Causas de obesidad.	8
2.1 Factores ambientales.	9
2.2 La hora de la comida: otro factor de obesidad.	13
2.3 Factores genéticos.	18
<i>II. Tratamiento dietético de la obesidad.</i>	27
1. Tratamiento dietético sin terapia cognitiva-conductual.	27
2. Tratamiento dietético con terapia cognitiva-conductual.	28
<i>III. Respuesta al tratamiento dietético.</i>	30
<i>IV. Papel de la nutrigenética y la cronobiología en la obesidad.</i>	32
1. Nutrigenética.	32
2. Cronobiología.	33
HIPÓTESIS DE PARTIDA Y OBJETIVOS.	37
<i>I. Hipótesis.</i>	39
<i>II. Objetivos.</i>	41
1. Objetivo general.	41
2. Objetivos específicos.	41
CAPÍTULOS EXPERIMENTALES.	43
<i>I. Artículo 1:</i>	45
“La hora de la comida predice la efectividad del tratamiento de pérdida de peso en los portadores del alelo común de <i>PERILIPINA1</i> : Estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, MEditerráneo)”.	
<i>II. Artículo 2:</i>	49
“El polimorfismo del gen transportador de serotonina modula la capacidad para controlar la ingesta de alimentos: Efecto en la pérdida de peso”.	

III. Artículo 3:	53
“El estilo de vida, y no el componente genético, es lo que condiciona el riesgo metabólico en los individuos de cronotipo nocturno”.	
DISCUSIÓN.	57
I. Discusión general.	59
II. Discusión específica por artículos.	61
1. “La hora de la comida predice la efectividad del tratamiento de pérdida de peso en los portadores del alelo común de <i>PERILIPINA1</i> : Estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, MEditerráneo)”.	61
2. “El polimorfismo del gen transportador de serotonina modula la capacidad para controlar la ingesta de alimentos: Efecto en la pérdida de peso”.	66
3. “El estilo de vida, y no el componente genético, es lo que condiciona el riesgo metabólico en los individuos de cronotipo nocturno”.	71
CONCLUSIONES.	77
I. Conclusiones específicas por artículos.	79
II. Conclusión general.	80
BIBLIOGRAFÍA.	81
ANEXOS.	95
I. Cartas de aceptación de los trabajos publicados.	97
II. Cuestionarios.	101
1. Cuestionario de comedor emocional.	101
2. Test de barreras para la pérdida de peso.	104
3. Cuestionario de matutinidad-vespertinidad.	106
4. Cuestionario internacional de actividad física.	110

ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
CD	Cronodisrupción
DQIs	Índices de calidad de la dieta
EEQ	Cuestionario de comedor emocional
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo
HOMA-IR	Índice de resistencia a la insulina
IMC	Índice de Masa Corporal
IPAQ	Cuestionario internacional de actividad física
LD	Desequilibrio de ligamiento
LSH	Lipasa sensible a hormonas
OMS	Organización Mundial de la Salud
PKA	Proteína quinasa A
<i>PLIN1</i>	Perilipina 1
NSQ	Núcleo supraquiasmático
<i>SLC6A4</i>	Gen transportador de serotonina
SMet	Síndrome metabólico
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido
SRG	Score de riesgo genético

INTRODUCCIÓN

I. OBESIDAD.

1. Epidemiología y definición.

La obesidad es uno de los principales problemas de Salud Pública del siglo XXI. Su prevalencia ha ido *in crescendo* de manera alarmante en la mayoría de los países del mundo. Para el año 2030 se prevé, según la Organización Mundial de la Salud (1), que 2,16 mil millones de personas presentarán exceso de peso y 1,12 mil millones obesidad (2).

En la actualidad, se estima que alrededor del **13% de la población mundial** es obesa. Si diferenciamos por sexo, los hombres presentan cifras ligeramente más bajas que las mujeres, un 11% de los hombres (266 millones) presentan obesidad y un 38% sobrepeso, mientras que las mujeres un 15% (375 millones) son obesas y un 40% presentan sobrepeso (3).

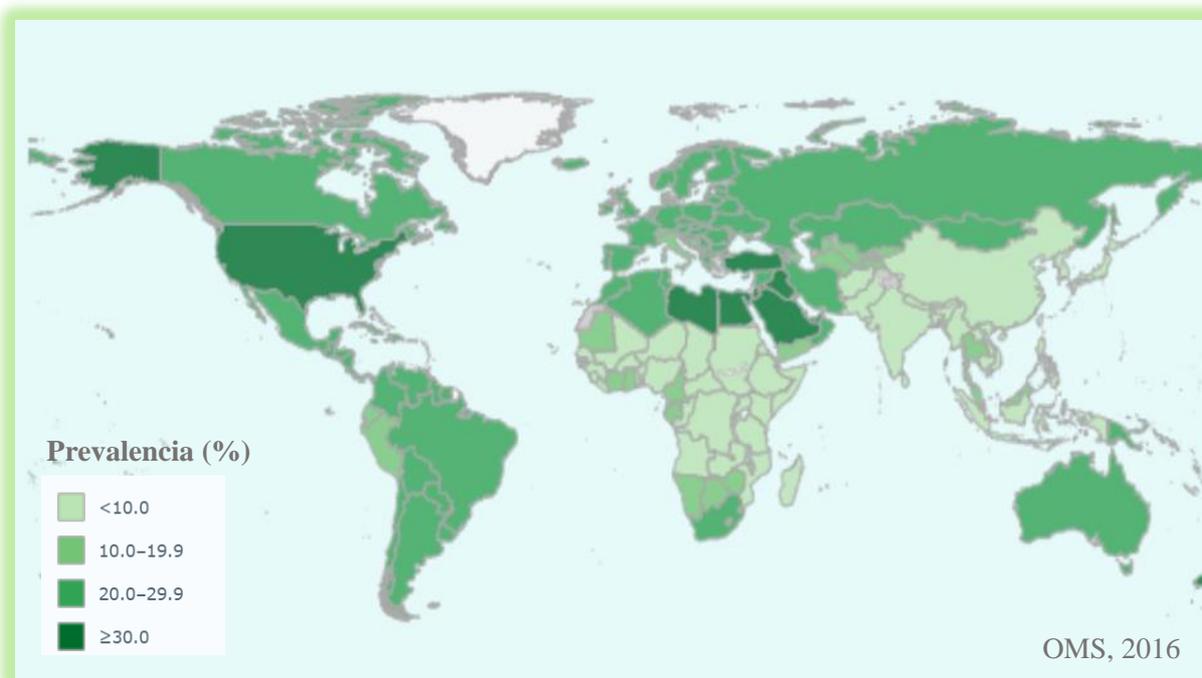


Figura 1. Mapa de la obesidad en el mundo.

España es el segundo país europeo después de Reino Unido con más personas con sobrepeso u obesidad (4). Según los datos obtenidos a través del Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE) un 39,3% de la población adulta española padece sobrepeso y 21,6 % obesidad (5).

La obesidad se considera el resultado de un **balance calórico positivo**, es decir, un desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto, siendo la ingesta mayor (6). Como consecuencia del exceso de energía, se produce una acumulación anormal de triglicéridos en el tejido adiposo y un exceso de peso que aumenta drásticamente el riesgo de desarrollar una serie de enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), enfermedades cardiovasculares (principalmente las cardiopatías y accidentes cerebrovasculares), trastornos del aparato locomotor (en especial la osteoartritis, una enfermedad degenerativa de las articulaciones), y diferentes tipos de cáncer (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon). El riesgo de contraer estas enfermedades crece con el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) (7).

La obesidad es la segunda **causa de muerte evitable** derivada de hábitos personales, solo superada por el tabaquismo (8). Por tanto, los esfuerzos de la comunidad científica por conocer las causas y establecer estrategias para la prevención y tratamiento de la obesidad están más que justificados.

2. Causas de obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial. Esta enfermedad puede ser el resultado de un desorden del apetito o una reducción del gasto energético, y puede derivar de causas ambientales o defectos de la regulación endógena.

Hoy en día la mayor brecha en el conocimiento de esta enfermedad no está relacionada con el número de factores de riesgo ni con su impacto sobre el riesgo, sino más bien con la forma que interactúan entre sí para producir la obesidad.

2.1 Factores ambientales.

Durante más de 30 años, la comunidad científica estudia las causas y consecuencias de la obesidad. A los inicios, el estudio de estos factores se limitaba al análisis de “qué” comemos, es decir, del consumo de energía y de su reparto en macronutrientes. Posteriormente, se comenzó a tener interés sobre “cómo” comemos, es decir, qué tipo de alimento (o grupo de alimentos) se consume y qué factores ambientales (tales como los factores emocionales, sociales, etc.) influyen en la selección de unos alimentos u otros. Más recientemente, los estudios han empezado a demostrar que el “cuándo” también puede ser relevante en la obesidad (como veremos en el apartado siguiente).

Uno de los factores que contribuyen al aumento de obesidad es la elaboración de alimentos ultraprocesados. Estos alimentos contienen un alto porcentaje de azúcares, grasas (saturadas y trans), sal, aditivos para potenciar el sabor, y un bajo contenido en proteínas, fibra y micronutrientes (9). Dichos alimentos son altamente calóricos, baratos y de fácil acceso (10, 11). Se ha observado que ingerir una elevada cantidad de alimentos ultraprocesados conduce a una dieta nutricionalmente desequilibrada (12). Se pueden considerar alimentos ultraprocesados los productos cárnicos reconstituidos, los refrescos, refrigerios dulces o salados y los platos precocinados congelados, entre otros (13).

Además, estudios experimentales en personas han demostrado que el aumento del número de alimentos disponibles para el consumo también conduce a una mayor ingesta de energía (14).

Por otro lado, existe una asociación entre el consumo de azúcares refinados (>35% de las calorías diarias), el exceso de grasas saturadas y la ingesta insuficiente de frutas y verduras con la obesidad (15). Mazidi *et al.* (16) observaron que aquellas personas que seguían una dieta de alto contenido calórico y elevada en carbohidratos y grasas, presentaron un aumento de adiposidad y de los marcadores de homeostasis de glucosa/insulina. En cambio, las personas que seguían una dieta rica en vitaminas, minerales y fibra tenían una menor adiposidad y unos valores menores de los marcadores de homeostasis de glucosa/insulina. En la misma línea, en un meta-análisis reciente se investigaron los efectos de las grasas saturadas, grasas poliinsaturadas, grasas monoinsaturadas y los carbohidratos en la homeostasis de la glucosa-insulina (17). Se

informó que solo la sustitución de la ingesta de energía por ácidos grasos poliinsaturados se asoció con un menor índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), menores valores de glucosa en ayunas, HbA1c disminuida, y una mejor capacidad de secreción de insulina. Estudios experimentales mostraron que los ácidos grasos poliinsaturados suprimen el estrés oxidativo, la lipogénesis, esteatosis hepáticas, la lipotoxicidad pancreática y la resistencia a la insulina (18).

Además, se ha confirmado que el consumo de productos de grano refinado está directamente asociado con el exceso de peso y grasa abdominal, mientras que la ingesta de alimentos integrales parece tener beneficios en el control del peso y la adiposidad abdominal (19, 20). En el estudio de González-Rodríguez *et al.* (21) se demostró que la ingesta media de fibra en la población española fue inferior a la ingesta adecuada establecida por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM).

Por otro lado, se ha comprobado que seguir una dieta mediterránea se asocia con una mejor calidad de vida relacionada con la salud (22, 23).

Existen unos indicadores o índices de calidad de la dieta (Diet Quality Index, DQIs) destinados a evaluar la calidad global de la dieta y categorizar a los individuos en función de si su patrón de alimentación es más o menos saludable. Existen muchos tipos de DQIs de los cuales se distinguen tres categorías principales: a) basados en nutrientes; b) basados en alimentos o grupos de alimentos y c) índices combinados (la mayoría de los DQIs). Los más destacados son el indicador de alimentación saludable (HEI), el índice de calidad de la dieta (DQI), el indicador de dieta saludable (HDI) y la puntuación de dieta mediterránea (MDS) (24-27).

En cuanto a la pregunta de “cómo” comemos, los investigadores han comenzado a estudiar si comer porciones grandes de alimentos promueve la ingesta excesiva y el desarrollo de obesidad. En la mayoría de los estudios, los consumidores tienden a comer proporcionalmente más a medida que aumenta el tamaño de las porciones de los alimentos (28).

La tendencia a comer en exceso se llama **desinhibición**, y en la mayoría de los casos se da en personas que son emocionales con la comida. La desinhibición se ha

definido como la falta de capacidad para controlar la cantidad de alimentos que se ingieren. La asociación entre la alimentación emocional y el peso corporal se está convirtiendo en un área de especial interés y preocupación en la investigación de la obesidad. Diferentes estudios sugieren que los comedores emocionales tienden a comer más cuando experimentan emociones negativas tales como enojo, irascibilidad, miedo, infelicidad o aburrimiento (29). Las emociones de estas personas tienen un efecto poderoso sobre la elección de los alimentos y sus hábitos alimenticios, buscando siempre el bienestar emocional (30-32). Diferentes estudios han analizado la influencia relativa de estos factores y afirman que la desinhibición es fuertemente hereditaria (33).

Varios estudios respaldan la idea de que existe una relación entre el comer, las emociones y el aumento de la ingesta de energía (34, 35).

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un cuestionario que es capaz de clasificar a los individuos en función de cómo afectan las emociones a la conducta alimentaria. Este **cuestionario de comedor emocional** (Emotional Eating Questionnaire, EEQ) consta de 10 ítems que se pueden clasificar en preguntas de tipo “desinhibición” (descontrol por ciertos alimentos), “tipo de alimento” (alimentos que comen y con qué frecuencia en situaciones determinadas) o “sentimiento de culpabilidad” (cómo se siente la persona cuando se pesa o consume alimentos prohibidos) (36).

Otro factor, no menos importante en la obesidad, es la **falta de actividad física**. Como es bien sabido, una alimentación inadecuada junto con una falta de actividad física da como resultado un balance energético positivo y, por consiguiente, un aumento de peso (10).

La OMS recomienda que la población adulta realice al menos 150 min de actividad física de intensidad moderada por semana, y los jóvenes de 5 a 17 años hagan al menos 60 min de actividad física de intensidad moderada a vigorosa diaria.

El instrumento más utilizado para la evaluación de la actividad física es el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) (37, 38), que ha sido implementado desde el año 2000. Este cuestionario se espera que sea utilizado como un estándar en la evaluación de este hábito en poblaciones. Existen dos versiones del IPAQ, según el número de preguntas, una versión corta que consta de 9 ítems y otra versión larga que se

compone de 31 ítems. La versión corta proporciona información sobre el tiempo empleado al caminar, en actividades de intensidad moderada y vigorosa, y en actividades sedentarias. La versión larga registra información detallada en actividades de mantenimiento del hogar y jardinería, actividades ocupacionales, transporte, tiempo libre y también actividades sedentarias, lo que facilita calcular el consumo calórico en cada uno de los contextos. La versión corta es la más utilizada en los estudios poblacionales (37, 39).

El estudio de la actividad física y el gasto energético ha ido creciendo en las últimas décadas. Se ha demostrado que el ejercicio de alta intensidad reduce los valores plasmáticos de ghrelina y aumenta los valores de GLP-1, un péptido que estimula la producción de insulina y disminuye la producción de glucagón (40). Kojima *et al.* (41) observaron en corredores de larga distancia, unos menores valores de ghrelina en plasma y una menor ingesta energética en comparación con sujetos controles (aquellos que no realizaban ejercicio).

Otros beneficios de realizar actividad física, es la pérdida de grasa corporal y el mantenimiento de la masa libre de grasa (42-44). En contraste, llevar una dieta hipocalórica sin realizar actividad física conlleva a la pérdida tanto de grasa corporal como masa libre de grasa (45, 46). Aun así, el ejercicio no parece prevenir la disminución del gasto metabólico que se produce durante la pérdida de peso (47).

Cada vez son más conocidos los factores fisiológicos que participan en la relación entre la falta de ejercicio físico y la obesidad. Sin embargo, a pesar de que la actividad física está en aumento en los países desarrollados, este cambio de conducta no está siendo suficiente para contrastar el incremento de sobrepeso y obesidad, que sigue en aumento (48).

Otros factores relacionados con la obesidad son: la edad y sexo, la prevalencia de la obesidad aumenta progresivamente con la edad, y es mayor en mujeres a partir de los 50 años (5, 49, 50); estrés (el estrés incontrolado y crónico se asocia con un aumento de grasa corporal e IMC) (51-53); corta duración del sueño (la menor duración del sueño constituye un factor de riesgo para el aumento de peso y desarrollo de la obesidad, sobre todo, en las poblaciones jóvenes) (54-56); fármacos (antidiabéticos, anticonceptivos, antihistamínicos, beta-bloqueantes, glucocorticoides y psicótropos); estatus

socioeconómico (en los países industrializados la obesidad es más prevalente en las comunidades con menor estatus socio-económico, mientras que en los países en vías de desarrollo se produce la situación inversa, a mayor estatus socio-económico mayor obesidad).

2.2 La hora de la comida: otro factor de obesidad.

En la última década, ha surgido una nueva pregunta: ¿El momento de la ingesta se asocia con obesidad? (57-59). Además de “qué” y “cuánto” comer, la hora de la comida representa un tema novedoso en nuestra sociedad moderna de 24 horas, que se caracteriza por una exposición a la luz artificial, lo que permite vivir con luz en horas que antes se destinaban al sueño, y un horario retrasado en las comidas y en la hora de acostarse.

Diferencias interculturales

Los horarios de comida difieren de una cultura a otra. Por ejemplo, la Medicina China Tradicional (60) mantiene que el mejor momento para la ingesta de carbohidratos y para hacer la comida principal del día es entre las 7:00h y las 11:00h. Durante el resto del día, la Medicina China Tradicional recomienda realizar pequeñas comidas, sobre todo, por la noche. En la cultura islámica, la comida principal del día también es por la mañana. Sin embargo, está condicionada por su religión, particularmente, durante el mes de ayuno del Ramadán, que es cuando la ingesta de alimentos se prohíbe entre las horas del amanecer y el atardecer (61).

Por otro lado, a lo largo de la historia se han observado cambios en los horarios de las comidas, sobre todo, a partir de la Revolución industrial. Anteriormente a esta etapa, el almuerzo se consideraba la comida principal del día y la que presentaba una mayor densidad energética. Tras la Revolución industrial, los lugares de trabajo estaban más alejados del hogar y se requerían más horas de trabajo, por lo que los trabajadores tomaban un tentempié en el almuerzo y la cena se convirtió en la comida principal del día.

Este patrón alimentario en el Reino Unido comenzó a principios del siglo XVIII, y luego, se extendió rápidamente a Europa continental y Estados Unidos. Los países que

no se vieron afectados por la Revolución industrial mantuvieron sus horarios de comida, incluidos España e Italia (62).

Así, los países mediterráneos el almuerzo es la comida principal del día (constituye el ~40% de las calorías totales ingeridas en el día). En cambio, en el norte/centro de Europa la cena constituye la principal comida del día que comprende entre 30-35% calorías totales consumidas al día.

Frecuencia de las comidas

Es interesante observar la persistencia de un patrón básico de **tres comidas al día** a través de diferentes culturas y diferentes épocas. Este patrón consiste en hacer tres tomas: una por la mañana (desayuno), otra al mediodía (comida) y otra por la noche (cena). En ocasiones, se incorporan otras dos tomas a media mañana y a media tarde.

Es de destacar que este patrón se ha observado incluso en personas completamente aisladas del exterior, a quienes se les permitía comer cuánto y cuando quisieran. Así, prácticamente todos los sujetos estudiados eligieron comer tres veces al día a intervalos comparables a los que siguen en su vida cotidiana. De hecho, es bien sabido que un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano. Sin embargo, la sociedad actual de 24h en la que vivimos hace que con frecuencia abandonemos estos patrones, no solo por el trabajo a turnos y el *jet-lag*, sino también en jóvenes, debido a las horas de estudio, de ocio y de placer, lo que se conoce como el *jet-lag* social.

Se ha observado que la frecuencia de las comidas constituye un factor importante para el control del peso. Se piensa que un mayor número de comidas puede ayudar a controlar el peso, al reducir el apetito y/o aumentar la tasa metabólica.

Leidy y Campbell (63) concluyeron, al revisar estudios controlados, que comer más de 3 veces al día tiene beneficios para controlar el apetito, en cambio, comer menos de dos veces al día tiene un efecto negativo en el control del apetito. Sin embargo, las limitaciones de estos estudios en los que se controla el consumo de energía, son el tamaño reducido de muestra y que suelen ser estudios de corta duración (64).

Influencia genética

El comportamiento alimentario es un rasgo complejo con influencias genéticas y ambientales (65). También se piensa que el síndrome de alimentación nocturna y el trastorno alimentario relacionado con el sueño, ambos trastornos caracterizados por hiperfagia vespertina, tienen influencias genéticas (66, 67). La heredabilidad tanto para la frecuencia de las comidas como para el tamaño de las mismas fue del 44% y del 65% respectivamente (65). El estudio de las variantes genéticas relacionadas con la hora de la comida, podría proporcionar nuevos conocimientos sobre el papel que desempeñan en las vías que regulan el apetito, el comportamiento alimentario y las enfermedades relacionadas.

La heredabilidad de la hora de la comida fue evaluada en una población estadounidense de 110 gemelos homocigóticos, 102 gemelos fraternos del mismo sexo y 53 gemelos fraternos de distinto sexo, los cuales anotaron su ingesta alimentaria en un registro de 7 días (68). En este estudio, se observó que la heredabilidad más alta fue en la hora del desayuno (24%), mientras que la hora del almuerzo y la cena mostraron estimaciones de heredabilidad más bajas (entre 18 y 22%). En la misma línea, se realizó un estudio en una población española de 52 pares de gemelos (69) y se observó, que la heredabilidad estimada de los horarios de la comida varía según la comida. En el desayuno la heredabilidad fue de 56%, en la comida un 38% y en la cena no hubo heredabilidad detectable, por lo que se consideró puramente ambiental.

Relación de la hora de la comida con la obesidad

La hora de la comida se considera un comportamiento modificable que puede influir en la regulación de la energía y, como consecuencia, en el riesgo de obesidad (70, 71). Numerosos estudios en modelos animales (72, 73) y en humanos (74, 75) han observado que comer a la hora inadecuada, es decir, en el momento cercano al inicio del sueño, conlleva a un aumento de peso y a una peor salud metabólica. De hecho, el profesor Fred Turek en 2009 (73) demostró, en modelos animales alimentados con una dieta alta en grasas, que ir en contra del reloj biológico interno favorece la obesidad. En el estudio se observó que aquellos ratones que comían solo durante la fase de luz de 12 horas (período de descanso normal) ganaron significativamente más peso que, los ratones alimentados con la misma dieta solo durante la fase oscura de 12 horas (período activo

normal). En personas, se ha observado que consumir una mayor ingesta de calorías por la noche se asoció con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad (70, 76), mientras que comer más calorías en el almuerzo o el desayuno pareció ser protector frente al sobrepeso/obesidad (70, 77, 78). Wang *et al.* (70) demostraron que las personas que comieron por la noche una ingesta $\geq 33\%$ de energía total tuvieron dos veces más probabilidades de ser obesas que aquellas personas que se tomaron esta misma ingesta por la mañana. En otro estudio se observó que las mujeres australianas que seguían un patrón de "almuerzo tardío" tuvieron una mayor prevalencia de hipertensión (79).

Por otro lado, estudios epidemiológicos han demostrado que la comida de la mañana (desayuno) se asocia con una mayor ingesta de carbohidratos y fibra, mientras que en las horas de la tarde (cena), las personas tienen más probabilidades de comer grasas (especialmente alimentos con grasas saturadas) (80, 81). Además, un estudio de intervención sugirió que era más fácil elegir tomar alimentos más saludables por la mañana que por la noche, ya que el autocontrol tiende a reducirse a medida que pasa el día (82). Adicionalmente, se ha demostrado que las personas que no desayunan consumen una alta ingesta de calorías al día (83).

Hora de la comida y la cronobiología

La comida constituye uno de los principales sincronizadores de los relojes periféricos (73, 84). Entre los relojes periféricos, destacamos la presencia de un reloj circadiano en el tejido adiposo (85). En este tejido se ha observado que la regulación de sus funciones sigue un orden temporal (86). De hecho, estudios realizados por *microarrays* han demostrado que numerosos genes que se expresan en el tejido adiposo siguen un patrón rítmico diario, tanto en humanos como en modelos animales (87, 88). Este orden temporal en la expresión de los genes del tejido adiposo es crucial para la acumulación o movilización de grasa en el momento adecuado, fenómeno conocido como compartimentalización temporal (89). Teniendo en cuenta que la alimentación es la fuente de energía para el tejido adiposo, el momento de la comida (sobre todo de alimentos altamente calóricos) puede ser decisivo en el desarrollo de la obesidad.

Se ha demostrado que diversas variables y funciones fisiológicas se elevan antes de las comidas. Estos factores fisiológicos anticipan la ingesta de alimentos y se sincronizan al seguir una misma rutina de horarios de comida. Ejemplo de ellos son la

temperatura corporal, hormonas séricas como el cortisol, aminoácidos sanguíneos, glucosa y enzimas hepáticas, entre otros. En modelos animales, la ingesta de alimentos en las horas incorrectas puede afectar a todas estas variables fisiológicas, y modificar la fase de expresión circadiana de los genes de los tejidos periféricos (hasta de 12 h), sin alterar la fase de expresión génica del reloj central (situado en el núcleo supraquiasmático, NSQ) (90). Esto desembocaría en una desincronización del sistema circadiano por un desacoplamiento de los osciladores periféricos con el NSQ (91). Por tanto, comer a la hora inadecuada podría generar consecuencias negativas para la salud del ser humano (92).

Esto se puede corroborar en un estudio aleatorizado cruzado llevado a cabo por nuestro grupo de investigación (93), en el cual, se observó en mujeres españolas que cambiando la hora de la comida principal del día (almuerzo en España) hacía un horario más tardío durante una semana se producían alteraciones metabólicas, aun comiendo las mujeres exactamente lo mismo que cuando comían temprano. Las mujeres cuando comían tarde tuvieron un menor gasto de energía, peor tolerancia a la glucosa y cambios en sus ritmos diarios de cortisol, temperatura corporal y microbiota hacia unos patrones característicos de mujeres obesas y ancianas. Similares resultados fueron observados en un estudio aleatorizado cruzado llevado a cabo en una población italiana (94). Cuando los sujetos comieron tarde (20:00h) tuvieron una menor tasa metabólica en reposo, y mayores valores de glucosa e insulina que cuando comieron temprano (08:00h), a pesar de tomar en ambas condiciones una comida estándar.

La hora de la comida y el cronotipo

Numerosos estudios transversales han examinado la relación del cronotipo con la hora de la comida (95). Esta relación se investigó por primera vez en un pequeño estudio de 52 participantes, en el que se observó que los cronotipos vespertinos tenían una mayor ingesta de calorías en la cena (a partir de las 20:00h, y persistía la ingesta incluso después de las 23:00h) que los cronotipos matutinos (74, 76). Maukonen *et al.* (96) observaron que los cronotipos nocturnos tenían unos horarios de comida más retrasados (una hora de diferencia) en comparación con los cronotipos matutinos. Además, la ingesta de los cronotipos nocturnos fue mayor por la noche que por la mañana,

en la cual, predominó el consumo de azúcares y grasas saturadas. En el fin de semana, se incrementó la ingesta de azúcares y grasas saturadas de los cronotipos nocturnos.

La alta ingesta de energía da como resultado un mayor almacenamiento de grasa corporal y, por consiguiente, una mayor ganancia de peso corporal. Esto puede ser la explicación de por qué los comedores tardíos son más obesos. Adicionalmente, se ha observado en un estudio prospectivo que las personas que comen tarde por la noche tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria (97).

2.3 Factores genéticos.

Los factores genéticos juegan un papel importante en los mecanismos que regulan el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía que, a su vez, repercuten en la homeostasis energética y en el peso corporal (98). Basado en la corriente de conocimiento de la patogénesis de la obesidad, se estima que los factores genéticos están implicados entre un 30-70% en el desarrollo de la obesidad humana (99).

Actualmente hay unos 200 tipos de obesidad humana que se han asociado a variaciones de un solo gen (98, 100, 101). Se trata de trastornos hereditarios caracterizados por fenotipos muy severos tales como el síndrome de Prader-Willi, Bardet-Biedl, o bien, el síndrome de Alström.

Las variaciones genéticas, también llamadas **polimorfismos genéticos**, ocurren con una frecuencia $>1\%$ en la población, a diferencia de las mutaciones que son eventos raros, ya que tan solo se dan con una frecuencia $<1\%$. Un polimorfismo no conlleva a una modificación del fenotipo, como ocurriría en la mutación, pero si aumenta el riesgo de desarrollarlo. Cuando se producen variaciones genéticas por sustituciones de un solo nucleótido en la secuencia del genoma, se les conoce con el nombre de polimorfismos de un solo nucleótido, o de nucleótido simple “SNPs” (por sus siglas en inglés: Single Nucleotide Polymorphism, pronunciado “snip”). La mayoría de los cambios se producen entre purinas (“A” o “G”), o bien, entre pirimidinas (“C” o “T”). Estos cambios suponen aproximadamente dos tercios del total de este tipo de variaciones, sin embargo, también se puede producir un cambio entre una pirimidina y una purina (102, 103). Ver figura 2.

Estas variantes génicas pueden generar tres tipos de combinaciones alélicas que se denominan genotipos y se describen a continuación:

- a) Homocigoto común: formado por los dos alelos mayoritarios o más frecuentes (AA).
- b) Heterocigoto: formado por una copia del alelo mayoritario y una copia de un alelo minoritario (Aa).
- c) Homocigoto minoritario: formado por los dos alelos minoritarios o menos frecuentes en la población (aa).

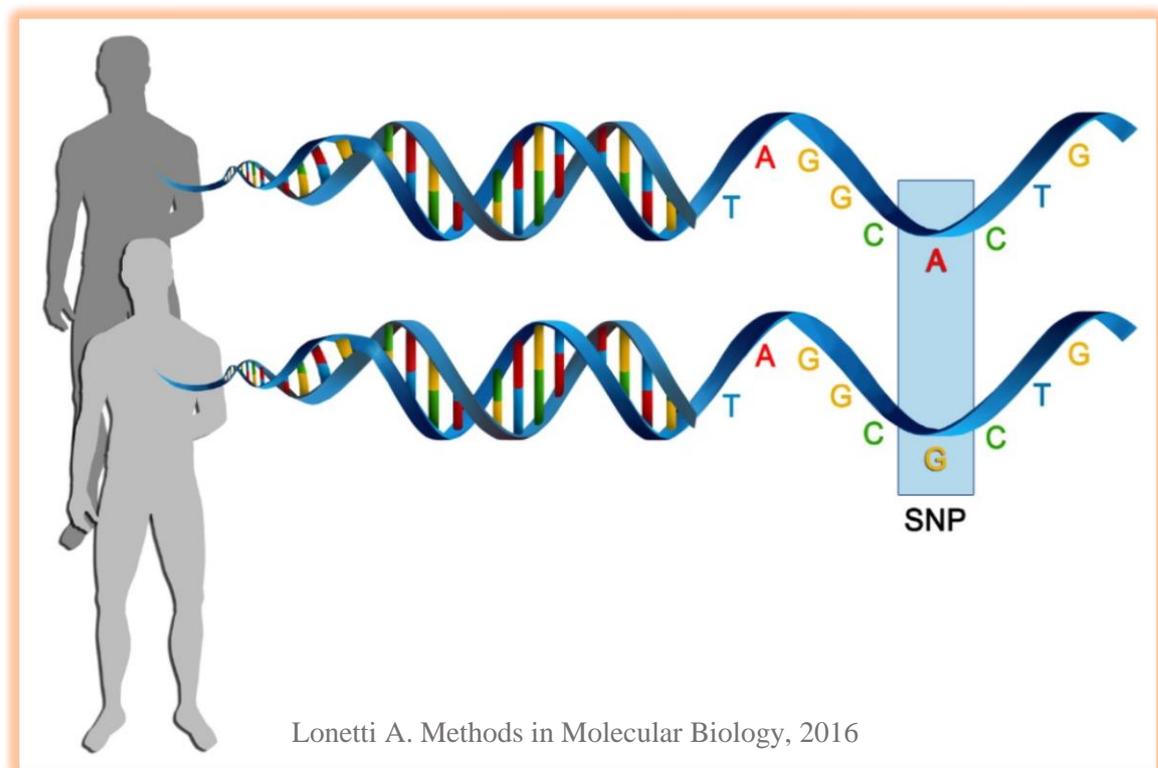


Figura 2. Variaciones genéticas por sustituciones de un solo nucleótido.

Hay que tener en cuenta que los SNPs pueden heredarse de forma independiente o también de forma conjunta, de manera que la transferencia de una generación a otra no se lleva a cabo de forma aleatoria. Este tipo de transferencia se denomina ligamiento. La frecuencia con la que dos polimorfismos se heredan de forma conjunta se denomina desequilibrio de ligamiento (Linkage disequilibrium, LD) (104, 105).

Actualmente, existen técnicas modernas de análisis genómico basadas en *microarrays* que permiten realizar estudios de genotipados a gran escala, donde cientos de miles de variantes genéticas son analizadas simultáneamente, y de esta forma, encontrar asociaciones con genes para los que previamente no se conocía su implicación en la etiología de la obesidad. Los estudios de asociación del genoma completo se les conoce por sus siglas “GWAS” (en inglés: Genome-wide association study).

Cada día se están descubriendo más genes cuyas variaciones pueden asociarse a distintas variables relacionadas con la obesidad en la población general. Entre estos genes destacamos el gen de la leptina (*LEP*) y el gen receptor de la leptina (*LEPR*).

Los primeros estudios en genes implicados en las diferentes vías fisiopatológicas de la obesidad fueron en modelos animales (106-108). En estos estudios se observaron que cuando se suprimía un gen clave (ejemplo, perilipina) en los ratones knock-out aumentaba considerablemente la actividad lipolítica, se reducía la masa del tejido adiposo y aumentaba la masa magra, en comparación con los ratones “salvajes” o no modificados genéticamente, aun tomando la misma dieta.

Aunque se ha demostrado que varias mutaciones de un solo gen causan obesidad en modelos animales, la situación en humanos es considerablemente más compleja. Las formas más comunes de obesidad humana surgen de las interacciones de múltiples genes, factores ambientales y comportamentales (109), y esta compleja etiología hace que la búsqueda de genes de la obesidad sea especialmente desafiante.

A continuación, describiremos genes relacionados con la obesidad que han sido estudiados en el presente trabajo:

a) Gen *PLIN*:

Este gen codifica unas proteínas llamadas perilipinas que pertenecen a la familia de las fosfoproteínas. Las proteínas perilipinas se localizan de manera específica en la superficie intracelular de las gotas de los lípidos, lugar donde ocurre la lipólisis. La perilipina 1 es el miembro mejor caracterizado de la familia de las perilipinas y se considera la proteína más abundante de los adipocitos (110).

La perilipina participa en la regulación del metabolismo de los adipocitos, acumulación de las grasas y la lipólisis, influyendo de esta manera en el peso corporal (111).

La energía se almacena mayormente en forma de triacilglicerol en el tejido adiposo blanco. En situaciones donde se requiere la energía en forma de ATP, (ejemplo, en ayuno prolongado o durante el ejercicio) se produce una hidrólisis de los triacilglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres, mediado por catecolaminas encargadas de activar la proteína quinasa A (PKA) dependiente de AMPc.

Como se muestra en la figura 3, en condiciones basales (situación A), la perilipina actúa en este proceso recubriendo la membrana de la gota de grasa e inhibiéndola del ataque de la lipasa sensible a hormonas (LSH). La LSH se sitúa en el citosol de la célula junto con otras proteínas como la “fatty acid binding protein” (FABP). Por ello, se puede considerar la perilipina como “el guardián de la grasa” (112). En condiciones de estímulo lipolítico (situación B), PKA fosforila tanto la perilipina como la LSH y ocurre una translocación de la LSH a la membrana de la gota lipídica, con el consiguiente desplazamiento de PLIN y la hidrólisis de los triglicéridos, liberándose de esta manera los ácidos grasos (AG) (113).

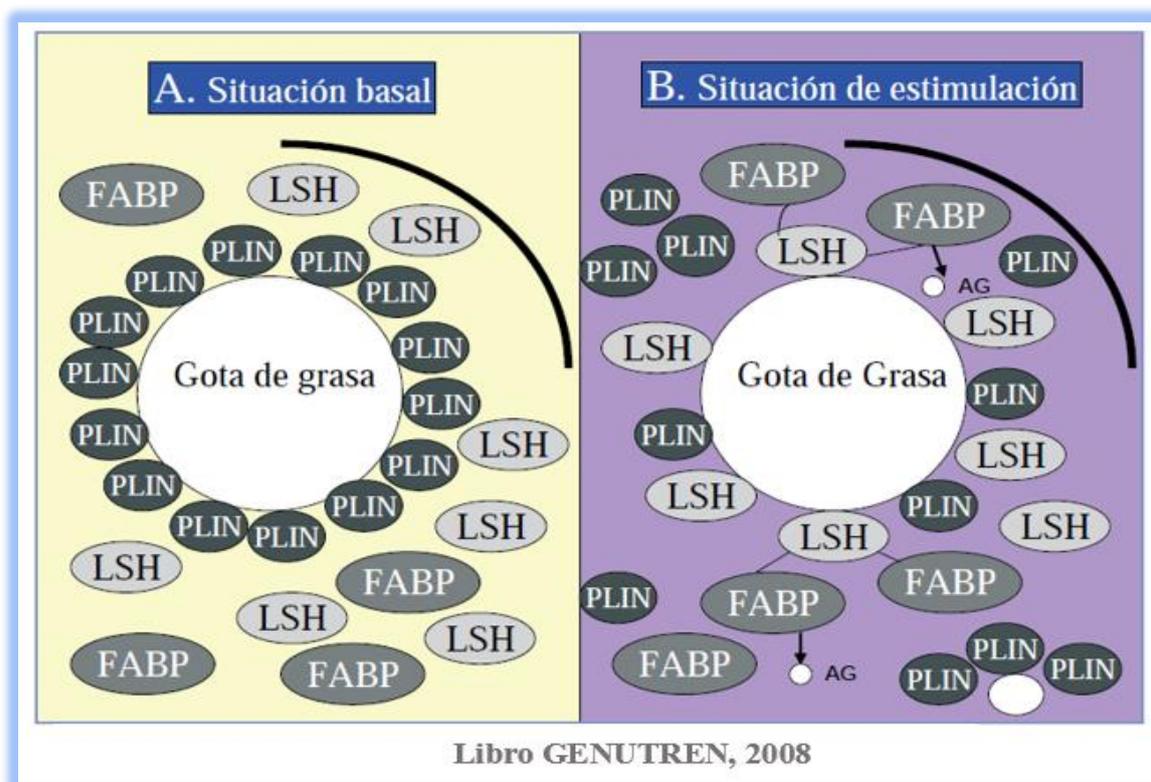


Figura 3. Papel de la perilipina en la hidrólisis de los triacilglicéridos.

En estudios en modelos animales, se ha demostrado que una sobreexpresión de la perilipina 1 constituye un factor protector contra la obesidad, la hipertrofia de adipocitos y la intolerancia a la glucosa en ratones expuestos a una dieta alta en grasas (113).

En cambio, los estudios en humanos son controvertidos. Los primeros estudios que se realizaron en personas eran para establecer el vínculo que existe entre el contenido de perilipina 1 en los adipocitos con los fenotipos de obesidad, sin llegar a resultados consistentes.

Kern *et al.* (114) descubrieron que se producía una mayor expresión de perilipina y un aumento del contenido de proteína perilipina en los adipocitos en individuos no diabéticos obesos, en comparación con individuos delgados. Esta mayor expresión génica se correlacionó positivamente con el porcentaje de grasa corporal, pero no con la resistencia a la insulina ni marcadores inflamatorios, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Por el

contrario, otro estudio de Wang *et al.* (115) informó de una menor expresión de perilipina 1 en individuos con obesidad severa (IMC medio, 53), en comparación con individuos no obesos (IMC medio, 25). Similares resultados fueron encontrados en otro estudio, en el cual, se observó que el contenido de proteína perilipina 1 fue menor en individuos obesos que en no obesos. En la misma línea, Mottagui-Tabar *et al.* (112) demostraron un bajo contenido de proteína perilipina 1 en los adipocitos de mujeres obesas (IMC promedio, 40).

Las razones de las inconsistencias entre estos estudios no están claras, y pueden estar relacionadas con las diferencias en la gravedad de la obesidad y el grado de desregulación metabólica de los sujetos.

En cuanto a los estudios de interacción *PLINI**dieta con la obesidad, Smith *et al.* (116) identificaron una interacción significativa entre el polimorfismo *PLIN* 11482G>A y la ingesta dietética de carbohidratos complejos para la obesidad. Aquellas personas que consumían una ingesta de carbohidratos complejos >144 g/d y que eran portadoras del alelo menor presentaban una menor circunferencia de cintura y cadera que los portadores del alelo mayor ($P<0,05$). Por otro lado, si la ingesta de carbohidratos era <144 g/d las personas portadoras del alelo menor tenían mayor circunferencia de cintura que los portadores del alelo mayor ($P=0,024$). En otro estudio de Smith *et al.* (117) se observó una interacción entre este mismo polimorfismo con la ingesta de grasas saturadas y carbohidratos sobre la resistencia a la insulina. Aquellas personas que ingerían más grasas y carbohidratos, y eran portadoras del alelo menor presentaban mayores valores de insulina y HOMA-IR que las personas portadoras del alelo mayor ($P<0,05$) pero no difirieron cuando la ingesta de grasas y carbohidratos era baja.

Se necesitan más estudios para investigar la importancia del gen de la perilipina en el desarrollo de la obesidad en humanos. Para ello se deberían identificar las posibles variantes genéticas que existen en dicho gen localizado en 15q26 (118), y realizar más estudios de interacción gen*dieta y de asociación entre dichas variantes genéticas y las variables relacionadas con la obesidad.

b) Gen *SLC6A4*:

Este gen localizado en el cromosoma 17q11.1-q12 (119) codifica el transportador de serotonina (5-HTT). Esta proteína se encuentra en la membrana de la neurona presináptica y provoca la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) de la brecha sináptica. Aquí, la serotonina permanece almacenada hasta que se indique su posterior liberación al espacio sináptico, determinando así la magnitud y la duración de la respuesta postsináptica a la serotonina y la cantidad de señalización (120).

Existen diferentes polimorfismos para el gen transportador de serotonina (*SLC6A4*.) Entre ellos, el más conocido y estudiado es 5-HTTLPR, que es una región polimórfica ligada a *SLC6A4* rica en guanina y citosina (121).

El polimorfismo 5-HTTLPR se caracteriza por tener una inserción o delección de un fragmento de 44 pb que afecta a la expresión de la secuencia promotora de *SLC6A4* (122). Esto da como resultado dos variantes alélicas, una corta (S) con 14 copias y una larga (L) con 16 copias de 20-23 pb de secuencia de repetición imperfecta (123-125). Dentro de la secuencia de inserción del alelo L, también puede haber una mutación puntual en el que una adenina se sustituye por guanina, dando lugar a los alelos alternativos L_A y L_G . Ver figura 4.

Es importante destacar que los portadores de la variante S (genotipos SS o SL) presentan una baja expresión de *SLC6A4* y, por tanto, una baja capacidad de recaptación y liberación de 5-HT. Por el contrario, la variante L se ha asociado a un aumento de la actividad transcripcional (casi tres veces más que la variante S) y a una mayor captación basal de 5-HT (126).

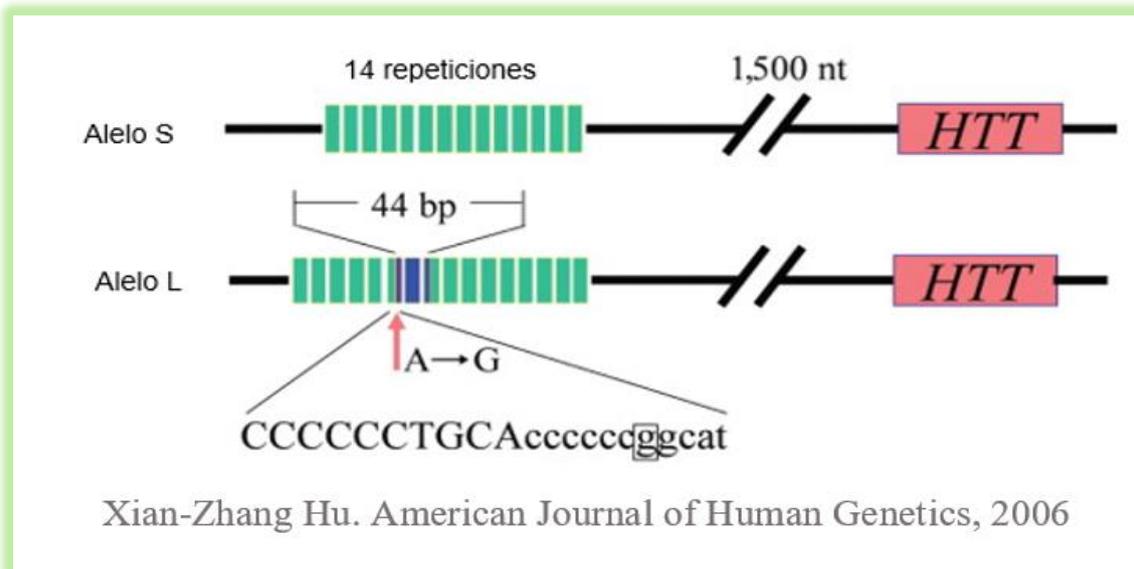


Figura 4. Esquema de los alelos del polimorfismo 5-HTTLPR.

La serotonina juega un papel importante en el balance energético actuando a nivel del sistema nervioso central. Este neurotransmisor cerebral está relacionado con la desinhibición. Una disminución de los valores de serotonina cerebral puede conducir a una hiperfagia (127), como solución a ello, se puede tratar dicho problema con medicamentos inhibidores de la receptación de serotonina que actúan disminuyendo la desinhibición (ej. sibutramina) (127, 128).

La variante alélica S del gen *SLC6A4* se ha relacionado con trastornos en la alimentación (129-131) y la obesidad (132). Van Strien *et al.* informaron de que aquellos adolescentes portadores del alelo S con sentimientos depresivos eran más emocionales con la comida que los adolescentes portadores del alelo LL. Por otro lado, en el estudio de Monteleone *et al.* (130) se observó que las personas bulímicas portadoras del alelo S presentaban valores más bajos de IMC y menor porcentaje de masa grasa corporal que las personas con el genotipo LL.

Se considera que este polimorfismo es un factor de riesgo genético para la obesidad tanto en adultos (132) como en jóvenes (133). Sin embargo, hay estudios que discrepan esta teoría (134).

Numerosos estudios han evidenciado la relación que existe entre el estado emocional y la obesidad. Personas con síntomas depresivos presentan un mayor IMC que las personas que no padecen esta patología (135, 136). La mayoría de estudios que han examinado la relación entre los genotipos del gen *SLC6A4* y la desinhibición han utilizado como población sujetos que padecen trastornos mentales, trastornos por atracón u otras alteraciones psicológicas relacionadas con los alimentos (137-139).

II. TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA OBESIDAD.

Los principales retos del tratamiento dietético son detectar los factores asociados con el éxito de la pérdida de peso e identificar a los individuos que son resistentes a dichos tratamientos, a fin de proporcionarles las estrategias o alternativas más apropiadas.

Se pueden considerar personas susceptibles de tener un bajo éxito en el tratamiento de pérdida de peso a las que cumplen una o más de las siguientes condiciones: comedores emocionales, fracaso en dietas anteriores, trastornos por atracón, desinhibición por la comida, insatisfacción corporal, baja motivación y antecedentes genéticos.

En parte, el éxito del tratamiento de pérdida del peso depende de la estructura, de los principios y de las técnicas utilizadas con el paciente. Podemos diferenciar entre:

1. Tratamiento dietético sin terapia cognitiva-conductual.

El tratamiento dietético se basa en realizar modificaciones cuantitativas (reducir la ingesta energética y las raciones) y cualitativas (variar la proporción de los diferentes macronutrientes) (140).

Existen multitud de tipos de dietas según la reducción de calorías y/o modificación de macronutrientes. Entre ellas destacamos la dieta hipocalórica clásica, en la que se reducen de 500 a 1.000 calorías diarias y se mantiene un reparto equilibrado de macronutrientes, 45-55% de hidratos de carbono, 15-25% de proteínas, 25-35% de grasas totales y 20-40 g de fibra (141). La dieta hipocalórica mediterránea es igual que la anterior pero basada en un bajo consumo en ácidos grasos saturados, trans y azúcares añadidos, y un alto consumo de fibra vegetal y ácidos grasos monoinsaturados (142).

En cuanto a las dietas con modificación de macronutrientes nos encontramos con la dieta cetogénica baja en hidratos de carbono, dieta hiperproteica, dieta baja en grasas y dieta con modificación de hidratos de carbono, entre otras. La dieta cetogénica baja en hidratos de carbono se basa en el consumo de una baja proporción de hidratos de carbono (menos del 20% del aporte calórico total) junto con un incremento proporcional de las

grasas o proteínas (143). La dieta hiperproteica aumenta las proteínas a $>1,2$ g/kg/día (ejemplo, la dieta Atkins, de la Zona o Dukan) con un aporte mínimo de 90 g diarios y el resto de macronutrientes es variable (141). En cuanto a la dieta baja en grasas (ejemplo, la dieta Ornish o la dieta Pritikin), el aporte de grasas es menor del 20% de la ingesta calórica total, se incrementan los hidratos de carbono y la proporción de proteínas se mantiene estable (15-20%) (144). Por otro lado, en la dieta con modificación de hidratos de carbono se modifican las características de los carbohidratos, en cuanto a su índice glucémico o su carga glucémica, cuyo efecto sobre la glucemia postprandial incrementaría la sensación de saciedad.

Por último, mencionar las llamadas dietas milagro, que se tratan de modificaciones dietéticas totalmente desequilibradas, son claramente perjudiciales para la salud y no están respaldadas por ningún tipo de estudio clínico (145).

2. Tratamiento dietético con terapia cognitiva-conductual.

El tratamiento de la obesidad ha evolucionado en las últimas décadas. Mientras que en 1960 se centraban en las dietas hipocalóricas, en los años 70 se introdujo una nueva técnica en el tratamiento de la obesidad: la terapia de comportamiento alimentario. Esta técnica se basaba en ayudar a los individuos a desarrollar habilidades o destrezas que les permitan alcanzar un peso corporal más saludable. No solo se les ayudaba a decidir “qué” cambiar sino también, y lo más importante, “cómo” cambiar.

Aun así, en 1988 el Consejo Científico de la Sociedad Médica Americana indicó que la terapia de comportamiento alimentaria debía ir acompañada de un tratamiento dietético y un aumento del gasto energético si se quería ver resultados satisfactorios en la pérdida de peso (146). En los últimos 20 años, también se han incorporado las técnicas de terapia cognitiva que consisten en cambiar pensamientos negativos por otros positivos que dirijan al paciente hacia conductas adecuadas en su comportamiento alimentario.

Un tipo de tratamiento dietético con terapia cognitiva-conductual es el **método Garaulet** que se caracteriza por ser un programa de terapia de educación nutricional basado en la dieta mediterránea hipocalórica acompañada del uso de técnicas cognitivas-

conductuales (ver figura 5). Este programa surgió en el año 1994 y fue evaluado *a priori* en una submuestra de 100 sujetos (147), y de nuevo en 2009 en una población más amplia de sujetos (n=1.400).

Se ha observado que combinando el apoyo nutricional con estas técnicas de cambios de hábitos se logra perder en torno a 5-10% del peso corporal a corto plazo y se mejoran de manera significativa diversos parámetros de salud, como la presión arterial, el colesterol y la glucemia (148-150). No solo este tipo de intervención es muy efectiva para el tratamiento de pérdida de peso sino también para mantenerlo a largo plazo (151-153).

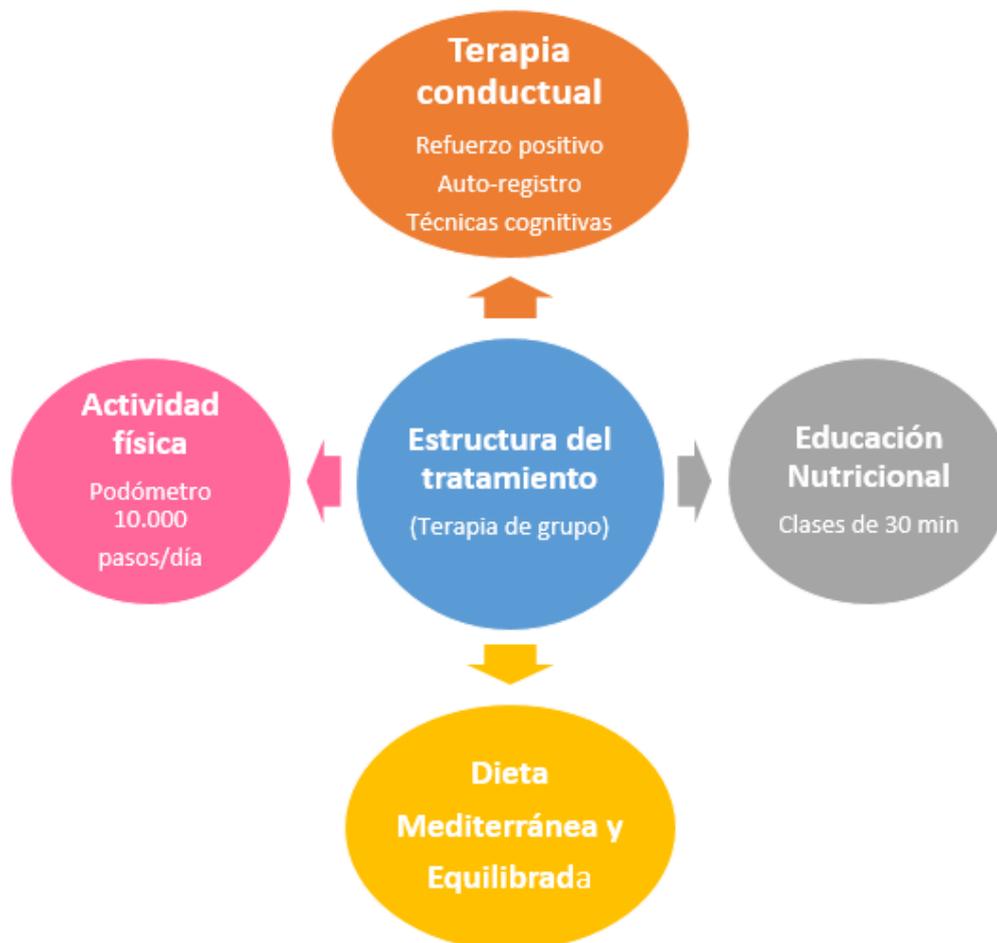


Figura 5. Estructura del método Garaulet.

III. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DIETÉTICO.

Actualmente, numerosas personas declaran haber seguido algún tipo de dieta a lo largo de su vida para perder peso. Sin embargo, a la hora de seguir un tratamiento dietético existe una gran **variabilidad en la respuesta entre los individuos** que acuden a los centros de adelgazamiento, por lo que se ha llegado a clasificar a los sujetos en bajos respondedores y altos respondedores al tratamiento.

Los enfoques dietéticos para mantener o lograr un peso saludable siguen siendo controvertidos y con frecuencia no tienen éxito a largo plazo. En la mayoría de los casos, aproximadamente el 80% de los individuos no logran alcanzar su meta (154), sin embargo, el 20% restante de los individuos con sobrepeso u obesidad pueden perder el 10% de su peso corporal inicial y mantenerlo durante ≥ 1 año (155).

Se ha observado que ligeros cambios en la distribución de la ingesta de calorías según el momento del día no solo influye en la obesidad, sino también en el éxito en las terapias de pérdida de peso. En un estudio experimental de 12 semanas de duración se demostró que aquellos sujetos que tomaban una alta ingesta de calorías durante el desayuno (aprox. 700 kcal) perdían significativamente más peso que aquellos que tomaban una alta ingesta de calorías durante la cena (también de 700 kcal) (156).

La hora de la comida ha sido un factor descuidado que podría estar involucrado en la variabilidad en la respuesta a los tratamientos de pérdida de peso, en consonancia con el vínculo entre el ritmo circadiano y la regulación energética (57). Nuestro grupo de investigación ha demostrado que la hora de la comida predice el éxito a los tratamientos de la pérdida de peso independientemente de la ingesta calórica (157), y replica estos hallazgos en sujetos con obesidad severa que se sometieron a cirugía bariátrica (158). Además, hemos demostrado en un ensayo cruzado aleatorizado que comer tarde se asoció con un menor gasto de energía en reposo, menor oxidación de carbohidratos en ayunas, peor tolerancia a la glucosa y menor efecto térmico de los alimentos, y una variabilidad diaria del cortisol (93). Estos hallazgos también se observaron en condiciones más dispares (20:00 h en comparación con 08:00 h) (94).

Por otro lado, la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento también puede deberse a factores genéticos. Sin embargo, pocos estudios han observado una

asociación entre la genética y la pérdida de peso (159). Del estudio de asociación del genoma completo, trece SNPs relacionados con la obesidad no se asociaron con la pérdida de peso (160). No obstante, hay genes reloj que si se han asociado con la pérdida de peso, como es el caso del *CLOCK* 3111T>C (rs1801260) (161). En este estudio, llevado a cabo por nuestro grupo de investigación, se demostró que los portadores C eran más resistentes a la pérdida de peso que los homocigotos TT, ambos sometidos a una dieta baja en energía. Estos datos sugieren que con este polimorfismo se puede predecir la pérdida de peso en respuesta a una dieta hipocalórica.

IV. PAPEL DE LA NUTRIGENÉTICA Y LA CRONOBIOLOGÍA EN LA OBESIDAD

1. Nutrigenética.

Actualmente, con el descubrimiento del genoma humano en 2001 y el desarrollo de nuevas técnicas en biología molecular, ha surgido una nueva área de interés científico, la nutrigenética. El objetivo de esta nueva ciencia es estudiar las diferentes variantes génicas relacionadas con la obesidad y su influencia en la dieta, el metabolismo de los nutrientes y las enfermedades asociadas a ésta (162), de esta forma surge un nuevo concepto la “interacción gen-dieta”.

En los últimos años se han demostrado que diferentes SNPs interactúan con la ingesta alimenticia y con ciertas conductas obesogénicas modificando el grado de obesidad. Un ejemplo de ello, es el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR-Y* que interactúa con la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados para el IMC, la grasa corporal y la pérdida de peso (159). Aquellos portadores del alelo menor Ala12 son menos obesos (menor IMC y % de grasa corporal) que los portadores de alelo mayor cuando la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados es elevada. Por otro lado, los portadores del alelo menor Ala12 pierden menos peso que los portadores de alelo mayor cuando toman una alta ingesta de grasa total.

Las personas que presentan alelos de riesgo de determinados polimorfismos están predispuestas genéticamente a ciertas enfermedades. Lo interesante de la nutrigenética es que, mediante la modificación de sus conductas, se puede modular la expresión de estos genes (y su función) y como consecuencia, disminuir el riesgo de enfermedad.

Hoy en día, el estudio de la interacción entre factores endógenos como la genética y exógenos como la dieta, la actividad física y el estilo de vida, presenta un papel importante en el desarrollo y el tratamiento de la obesidad (163). En la práctica clínica, la nutrigenética nos dirige hacia un consejo individualizado que puede mejorar sustancialmente la eficacia de los tratamientos dietéticos.

2. Cronobiología.

Recientemente en el campo de la nutrigenética, se ha introducido un nuevo término que es el de la cronobiología. Se trata de una ciencia en auge que estudia los ritmos circadianos de los seres vivos (del latín “circa” que significa “alrededor”, y “diano” que significa “día”) cuya periodicidad es de aproximadamente 24h.

Los estudios sobre polimorfismos en los genes reloj y las perturbaciones circadianas asociadas, han permitido a los científicos encontrar un nexo de unión entre la nutrigenética, la cronobiología y la obesidad (164).

Podemos decir que alrededor del 10-30% del genoma humano se encuentra bajo control de los relojes moleculares circadianos. Numerosas variables conductuales, fisiológicas y bioquímicas muestran ritmos circadianos en su expresión, que actúan en su conjunto bajo la influencia del reloj central localizado en el NSQ situado en el hipotálamo. A parte del reloj central, existen una serie de relojes periféricos ubicados en distintos órganos que pueden actuar de forma independiente al NSQ. Estos se pueden encontrar en el hígado, riñones, mucosa oral, corazón y tejido adiposo, entre otros (165). Ver figura 6.

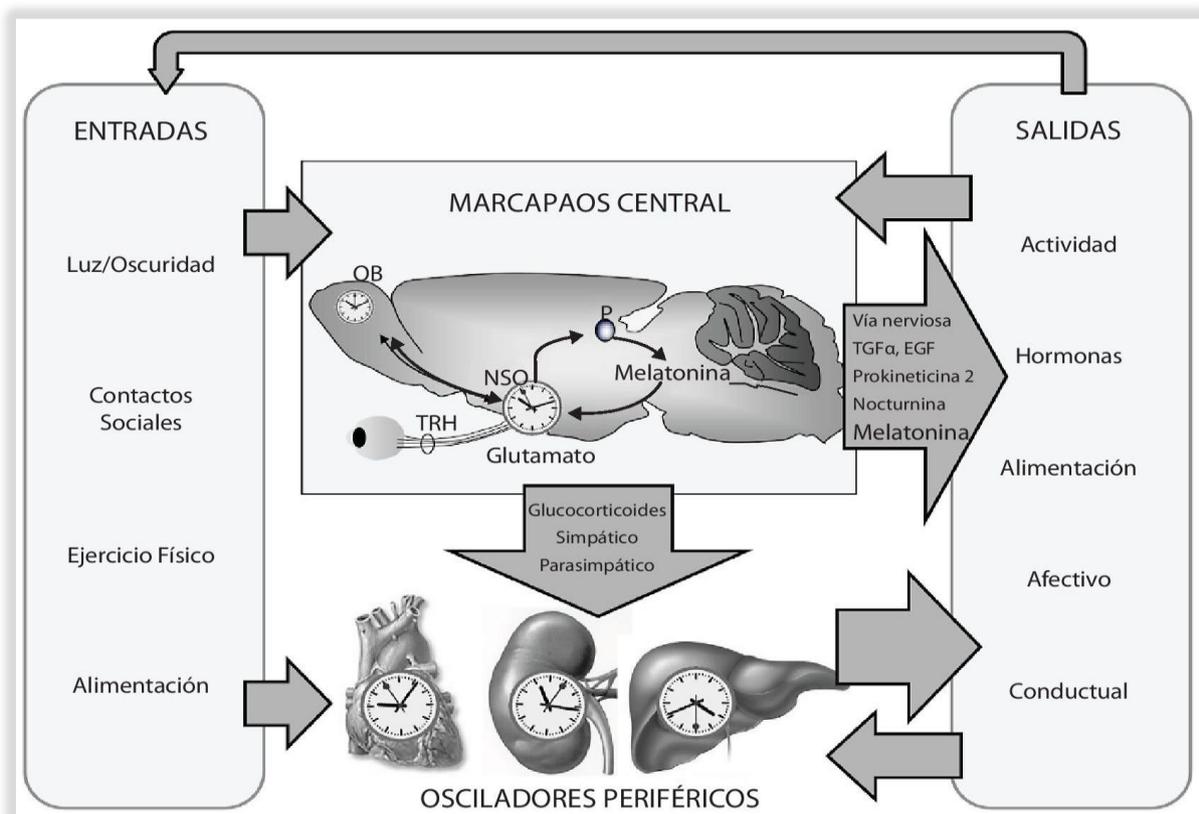


Figura 6. Organización del sistema circadiano. Ortiz-Tudela E. et al., Revista Española de Geriátría y Gerontología, 2011.

Sincronizadores de los relojes circadianos

Los relojes periféricos se regulan a partir de sincronizadores internos, como son la melatonina, el cortisol y la temperatura periférica, y externos tales como la luz, ruido y hábitos (horario de ejercicio físico y comida).

La **luz ambiental** es considerada el sincronizador o zeitgeber (palabra alemana que significa “dador de tiempo”) más importante del sistema circadiano. Se ha observado una alta fragmentación del ritmo de exposición a la luz en jóvenes estudiantes murcianos con un sueño más fragmentado (166).

Otros de los sincronizadores estudiados es la **hora del ejercicio físico**. Nuestro grupo de investigación demostró que el ejercicio por la noche podría no ser tan beneficioso como la actividad realizada durante la mañana. Los sujetos de estudio, cuando hacían ejercicio por la noche, presentaban una acrofase retrasada de sus ritmos de temperatura periférica y una menor amplitud que cuando realizaban la actividad física durante la mañana (167).

En cuanto al **horario de comida** como sincronizador externo de los relojes periféricos puede llegar a jugar un papel fundamental en la movilización o acúmulo de grasa corporal en el tejido adiposo y, como consecuencia, en la pérdida de peso (157).

¿Qué es el cronotipo?

El cronotipo es un rasgo que determina la preferencia a realizar las actividades durante la mañana, como ocurre en aquellas personas llamadas matutinas o de tipo alondra, o bien, durante la tarde-noche en el caso de las personas vespertinas o tipo búho. Las personas que no se pueden clasificar ni como matutinas ni como vespertinas se les conoce con el nombre de indefinidas.

La preferencia del cronotipo está determinada en parte por los ritmos circadianos endógenos. Existe una diferencia de 2 a 3 horas en los ritmos circadianos de temperatura corporal, melatonina, cortisol y otras secreciones hormonales entre los cronotipos matutinos y vespertinos (168). En general, se ha observado que el cronotipo vespertino se asocia con complicaciones de salud tales como alteraciones metabólicas relacionadas

con la obesidad, problemas psicológicos (ej. depresión y ansiedad), y con un peor control glucémico (169). La genética puede estar implicada en la conexión entre el cronotipo nocturno y los problemas de salud.

En estudios en gemelos se ha observado que los factores genéticos son responsables de un 46-70% de la varianza en la heredabilidad de los ritmos circadianos (170). Recientemente, tres estudios de asociación del genoma completo realizados en participantes de ascendencia europea procedentes del Biobanco del Reino Unido [n= 100.420 (171); y n=128.266 (172)] y procedentes de la base de datos de la compañía genética de EE. UU, 23andMe, [n= 89.283 (173)] han observado que varios SNPs se han asociado con el cronotipo.

El estilo de vida puede explicar en parte la asociación entre el cronotipo vespertino y las alteraciones metabólicas observadas. En términos de conducta alimentaria, el cronotipo nocturno se ha asociado con malos hábitos dietéticos, por ejemplo, alta ingesta de calorías por la noche (96), bajo consumo de frutas y verduras (174), y una baja restricción calórica (175). Además, estas personas tienen retrasados sus horarios de comida (96), sueño (176) y actividad física (177) en comparación con las personas matutinas. Por otro lado, los vespertinos son más propensos a sufrir una reducción crónica del sueño como resultado de acostarse más tarde por la noche y tener que despertarse temprano debido a las demandas sociales (178). Estos factores de estilo de vida mencionados han sido relacionados de forma independiente con diversas complicaciones de salud (179).

Cuando el sistema circadiano funciona mal: Cronodisrupción

Durante estos últimos años, en la ciencia de la cronobiología se ha introducido un nuevo término, la **cronodisrupción** (CD). La cronodisrupción ocurre como consecuencia de una desincronización entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24 horas medioambientales (180), y puede favorecer el desarrollo de la obesidad y del síndrome metabólico (SMet).

Muchos estudios epidemiológicos han observado que la CD inducida por el trabajo a turnos, la privación del sueño o el cambio de hora de la comida hacia un horario

más tardío se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico (181).

Las causas por las que se producen la cronodisrupción puede ser por empeoramiento de las *entradas* al oscilador central, fallos en el propio *oscilador* central (NSQ) o por problemas en las *salidas* relacionadas con la melatonina y glucocorticoides.

- *Entradas*. Se ha observado que la deficiencia de luz o el hecho de presentar una intensidad y espectro de luz por debajo de los rangos óptimos pueden contribuir a la aparición de manifestaciones patológicas relacionadas con la CD. Los cambios en horarios de las comidas, considerado uno de los más importantes sincronizadores externos, es también un importante factor de CD.
- *Oscilador central*. La CD también se puede producir por una alteración de la maquinaria molecular del reloj central, como es el caso de la alteración de sus propios genes reloj o incluso por una desincronización de este reloj central con los relojes periféricos.
- *Salidas*. En este apartado se incluyen fallos en la secreción de la melatonina y el cortisol, que son las hormonas que van a comunicar el reloj central con los tejidos periféricos.

HIPÓTESIS DE PARTIDA Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS.

En el presente trabajo se necesita estudiar con más profundidad los factores ambientales y genéticos que causan la obesidad para comprender la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, y así lograr resultados de pérdida de peso más exitosos y duraderos. Desde la perspectiva genética, se han documentado más de 100 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) relacionados con la obesidad (182, 183). Sin embargo, todavía quedan por dilucidar muchos componentes genéticos relacionados con la obesidad y la variabilidad en la respuesta al tratamiento de pérdida de peso (182). Para obtener una imagen más completa de la obesidad y la respuesta al tratamiento de pérdida de peso debemos incluir estudios de interacción gen*ambiente (159, 184-186).

Los genes *PLINI* y *SLC6A4* están relacionados con la obesidad, como se ha mencionado anteriormente, pero poco se sabe acerca de su influencia en la pérdida de peso.

Teniendo en cuenta que 1) el tejido adiposo tiene su propio reloj circadiano (187, 188) y la hora de la comida juega un papel fundamental en la movilización o acumulo de grasa en el tejido adiposo (189), y que 2) el gen *PLINI* muestra una marcada variación circadiana en el tejido adiposo (190), nuestra hipótesis es que *PLINI* interactúa con la hora de la comida e influye en la pérdida de peso. Concretamente, suponemos que comer tarde afecta a la movilización de grasa corporal en los portadores de ciertas variantes génicas del polimorfismo *PLINI*.

Por otro lado, pensamos que el gen *SLC6A4* también podría estar relacionado con la pérdida de peso, ya que la serotonina influye en la desinhibición y, por tanto, en la capacidad de controlar la cantidad de los alimentos que se ingieren. Especulamos que aquellos individuos portadores del alelo S del gen *SLC6A4* podrían tener mayores dificultades en la pérdida de peso que los no portadores del alelo S, durante una intervención dietética, y una predisposición genética a comer más.

En cuanto al cronotipo, sabemos que las personas vespertinas tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (SMet) que las personas matutinas, pero no sabemos si este mayor riesgo se debe a sus hábitos de vida. Tampoco se conoce la contribución de

la genética en esta conexión cronotipo-síndrome metabólico. Para ello, hemos desarrollado en el presente trabajo una puntuación de riesgo genético (SRG) de 15 variantes génicas asociadas al cronotipo. De esta manera, comprobaremos si las diferencias interindividuales en el cronotipo y en el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas se deben, en parte, a la genética. Además, la mayoría de los factores de estilo de vida relacionados con el cronotipo se han estudiado por separado en poblaciones independientes: algunos se centran principalmente en los hábitos de actividad física (191), otros en el sueño (192) y muy pocos estudios han tenido en cuenta una gama amplia de factores comportamentales y emocionales relacionados con la alimentación, particularmente dentro de la misma población (193).

II. OBJETIVOS.

1. Objetivo general.

En base a nuestra hipótesis de partida, el objetivo general de esta tesis doctoral es mejorar la efectividad del tratamiento dietético de la obesidad mediante la caracterización del individuo a través de las técnicas de nutrigenética y, por otro lado, determinar qué factores pueden estar conectando el cronotipo vespertino con el SMet.

Para conseguir dar respuesta al objetivo general hemos propuesto los siguientes objetivos específicos.

2. Objetivos específicos.

- a) Comprobar si se asocian las variantes génicas de *PLIN1* con la pérdida de peso de sujetos sometidos a un tratamiento dietético basado en la dieta mediterránea, e investigar si existe una interacción de este polimorfismo con la hora de la comida para la pérdida de peso.
- b) Determinar si las variantes génicas del gen transportador de serotonina *SLC6A4* se relacionan con la alimentación emocional o la desinhibición, en una población con sobrepeso u obesa sometida a un tratamiento dietético, y observar si esta asociación afecta a la pérdida de peso.
- c) Examinar de forma exhaustiva los factores conductuales y emocionales relacionados con la comida dentro de una misma población (población ONTIME). Por último, y lo más importante, investigar la contribución de factores tales como la genética, estilo de vida y características fisiológicas circadianas en la conexión del cronotipo vespertino con el riesgo de SMet.

CAPÍTULOS EXPERIMENTALES

I. ARTÍCULO 1:

“La hora de la comida predice la efectividad del tratamiento de pérdida de peso en los portadores del alelo común de *PERILIPINA1*: Estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, MEditerráneo)”.

Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee YC, Ordovás JM

The American Journal of Clinical Nutrition (2016)

(Índice de Impacto= 6,703; cuartil: 1º)

<https://academic.oup.com/ajcn>

Resumen

Antecedentes: Proponemos que comer tarde perjudica la movilización de la grasa procedente del tejido adiposo, en particular, en los portadores de variantes génicas de *PERILININA 1 (PLIN1)*.

Objetivo: Probar la hipótesis de que *PLIN1*, una proteína estabilizadora de lípidos en el adipocito, interactúa con la hora de la comida para la pérdida de peso.

Diseño: Un total de 1.287 sujetos con sobrepeso y obesidad [229 hombres y 1.058 mujeres; media \pm desviación estándar, índice de masa corporal (kg/m^2): 31 ± 5], que asistieron de manera ambulatoria a clínicas de adelgazamiento, se registraron en el estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, MEditerráneo). La hora de la comida fue determinada mediante un cuestionario validado. Las variables antropométricas y los genotipos *PLIN1* [6209T/C (rs2289487), 11482G/A (rs894160), 13041A/G (rs2304795) y 14995A/T (rs1052700)] fueron analizados. Los resultados principales fueron la efectividad del programa y la progresión de la pérdida de peso durante las 28 semanas de tratamiento dietético.

Resultados: el locus *PLIN1* se asoció con la variabilidad en la respuesta al tratamiento dietético. Concretamente, los portadores del alelo menor C de *PLIN1* 6209T/C se asociaron con una mejor respuesta al tratamiento de pérdida de peso ($P=0,035$). La probabilidad de ser mejor respondedor [porcentaje de pérdida de peso $\geq 7,5$ (media)], fue de un 33% mayor en los portadores del alelo C en comparación con los portadores TT (OR: 1,32; 95% IC: 1,05-1,67; $P=0,017$). Encontramos una interacción del polimorfismo 14995A/T de *PLIN1* con la hora de la comida para la pérdida de peso ($P=0,035$). Dentro de los portadores AA, comer tarde se asoció a una menor pérdida de peso ($P<0,001$), mientras que en los portadores TT la hora de la comida no influyó en la pérdida de peso ($P=0,326$).

Conclusiones: El locus *PLIN1* está asociado con la variabilidad en la pérdida de peso. Por otro lado, comer tarde se ha relacionado con una menor eficacia en la pérdida de peso en los portadores del genotipo AA de la variante *PLIN1* 14995A/T. Estos resultados contribuyen a nuestra habilidad para implementar tratamientos de obesidad

más precisos y exitosos. El estudio ONTIME se registró en clinicaltrials.gov como NCT02829.

II. ARTÍCULO 2:

“El polimorfismo del gen transportador de serotonina modula la capacidad para controlar la ingesta de alimentos: Efecto en la pérdida de peso”.

Bonnet G, Gómez-Abellán P, **Vera B**, Sánchez-Romera JF, Hernández-Martínez AM, Sookoian S, Pirola CJ, Garaulet M

Molecular Nutrition & Food Research (2017)

(Índice de Impacto= 4,323; cuartil: 1º)

<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/16134133>

Resumen

Alcance: El mayor desafío para perder peso es controlar la cantidad de alimentos que se consumen; la tendencia a comer en exceso se llama desinhibición. Nuestros objetivos fueron determinar si (a) el polimorfismo del gen *SLC6A4* (5-HTTLPR) se relaciona con la desinhibición, y si (b) esta asociación afecta a pérdida de peso durante un tratamiento dietético-conductual para la obesidad.

Métodos y resultados: Un total de 2.961 sujetos asistieron voluntariamente a cinco clínicas de adelgazamiento; se reclutó una submuestra (n = 624) para el genotipado de *SLC6A4*. Se examinaron la pérdida de peso, el score de comedor emocional y el score de desinhibición. Se observó que: (a) la menor capacidad de controlar la ingesta de alimentos (desinhibición) dificulta la pérdida de peso; (b) el genotipo *SLC6A4* está implicado en la desinhibición. Los portadores del alelo S (baja expresión) del gen *SLC6A4* tuvieron una menor capacidad de inhibición y mostraron un mayor fracaso (1,6 veces) para controlar la cantidad de alimentos ingeridos que los portadores LL ($P < 0,05$). Otros factores, como comer mientras estas aburrido, comer en exceso después de llegar a casa de trabajar por la noche, o sentir descontrol por determinados alimentos también se asociaron con el genotipo *SLC6A4* ($P < 0,05$), y por último, (c) la combinación de desinhibición (alta desinhibición) y genética (portadores del alelo S) tuvo más impacto en la pérdida de peso que cada factor por separado.

Conclusiones: Las variantes génicas de *SLC6A4* están relacionadas con la capacidad para controlar la ingesta de alimentos e interactúan con las emociones relacionadas con la comida para modular la pérdida de peso.

III. ARTÍCULO 3:

“El estilo de vida, y no el componente genético, es lo que condiciona el riesgo metabólico en los individuos de cronotipo nocturno”.

Vera B, Dashti HS, Gómez-Abellán P, Hernández-Martínez AM, Esteban A, Scheer FAJL, Saxena R, Garaulet M

Scientific Reports (2018)

(Índice de Impacto= 4,259; cuartil: 1º)

<https://www.nature.com/srep/>

Resumen

El cronotipo nocturno está asociado a problemas de salud debido probablemente a factores de estilo de vida. En cambio, se desconoce la contribución de la genética en esta asociación.

El objetivo de este estudio fue examinar la contribución de la genética, el estilo de vida y las características fisiológicas circadianas en la conexión del cronotipo vespertino con el síndrome metabólico. Con el fin de capturar la contribución biológica del cronotipo, se calculó un score de riesgo genético (SRG) que constaba de 15 variantes génicas relacionadas con el cronotipo. Además, se estudiaron una amplia gama de factores conductuales y emocionales relacionados con la comida dentro de la misma población. Se evaluaron los resultados del cronotipo, el estilo de vida y el síndrome metabólico (SMet) (n=2.126), además de la genética (n=1.693) y los ritmos de actividad-descanso y temperatura periférica (n=100).

El cronotipo nocturno se asoció con el síndrome metabólico (SMet), la resistencia a la insulina ($P<0,05$) y a varios factores relacionados con el estilo de vida (malos hábitos alimentarios, poca actividad física y un retraso en la hora de acostarse y levantarse). Observamos una asociación entre un alto SRG y el cronotipo vespertino ($P<0,05$), pero no con el SMet. Proponemos el SRG como herramienta para capturar el componente biológico de las diferencias interindividuales en el cronotipo. Nuestros datos demuestran que varios factores modificables tales como un estilo de vida sedentario, la dificultad para controlar la cantidad de alimentos ingeridos, el consumo de alcohol y un horario de sueño retrasado, pueden ser la base de la conexión del cronotipo vespertino con el SMet.

Nuestros hallazgos proporcionan información para el desarrollo de estrategias, particularmente para el cronotipo nocturno.

DISCUSIÓN

I. DISCUSIÓN GENERAL.

Los resultados de la presente tesis demuestran la importancia del estudio de la crono-nutrigenética en el tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico (SMet).

La evaluación nutrigenética del individuo, previa al tratamiento dietético, es importante para detectar si la persona posee alelos de riesgo de polimorfismos genéticos relacionados con la obesidad y, por tanto, si es proclive a desarrollarla. Es de especial interés incluir estudios de interacción gen*ambiente para mejorar el diagnóstico de la obesidad y la efectividad de los tratamientos de pérdida de peso.

Anteriormente, se ha demostrado que genes como *APOA2* y *APOA5* se asociaban con la obesidad debido a que interaccionaban con la dieta, especialmente, con la ingesta de grasa (194, 195). En la presente tesis doctoral se muestra que el gen *PLINI* interacciona con la hora de la comida para la pérdida de peso, de tal manera que aquellos individuos que presentan el genotipo TT (menor expresión de perilipina) del polimorfismo 14995A>T de *PLINI*, la hora de la comida no influye en la pérdida de peso. Sin embargo, para los individuos que presentan el genotipo AA (expresión adecuada de perilipina), comer tarde dificulta en gran medida la pérdida de peso. La hora de la comida se considera uno de los sincronizadores externos más importantes de los relojes periféricos. Se ha comprobado que comiendo después de las 15:00h se pierde menos peso que comiendo antes en personas que siguen un tratamiento dietético, independientemente de su ingesta-gasto calórico (157).

Además, en la presente memoria hemos demostrado que el gen *SLC6A4* interactúa con la alimentación emocional y la desinhibición para modular la pérdida de peso. Se ha observado que la efectividad del programa se reduce significativamente en los portadores del alelo S del gen *SLC6A4* que son emocionales con la comida y tienen una baja capacidad para controlar la ingesta de alimentos (alta desinhibición). Por tanto, las complejas interacciones entre los factores individuales, determinados por la genética, y la manera en que los individuos se relacionan con el ambiente, donde los alimentos están ampliamente disponibles como una fuerte recompensa que promueve la alimentación, pueden ayudar a explicar las diferencias interindividuales en las respuestas a los programas de pérdida de peso.

Por otro lado, la determinación del cronotipo es interesante en la práctica clínica, ya que en el presente trabajo hemos demostrado que las personas vespertinas tienen un mayor riesgo de desarrollar SMet. A pesar de que el cronotipo tiene un componente genético, hemos observado que la genética no se asocia con el riesgo metabólico. En cambio, los hábitos de vida de las personas vespertinas sí que se asocian con el riesgo a desarrollar SMet. Los cronotipos nocturnos se caracterizan por tener hábitos sedentarios, conductas obesogénicas y unos ritmos circadianos de actividad-reposo retardados, y de temperatura periférica poco robustos (bajo porcentaje de ritmicidad), poco estables (baja estabilidad interdiaria) y un índice de funcionalidad circadiana debilitado.

Para atenuar el riesgo de padecer SMet en esta población vulnerable, se debería hacer hincapié en corregir los malos hábitos que conectan el cronotipo nocturno con el SMet, en especial la falta de actividad física y las conductas alimentarias obesogénicas.

Todos estos resultados, en su conjunto, demuestran la importancia de la crononutrigenética en la obesidad y SMet. El uso de técnicas de nutrigenética y cronobiológicas no invasivas (como la determinación del cronotipo y los registros de horarios de comida, entre otros) en la práctica clínica serían de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento de la obesidad y del síndrome metabólico.

II. DISCUSIÓN ESPECÍFICA POR ARTÍCULOS.

1. “La hora de la comida predice la efectividad del tratamiento de pérdida de peso en los portadores del alelo común de *PERILIPINA1*: Estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, MEditerráneo)”.

Tal y como se explicó en la introducción de esta memoria, uno de los grandes problemas a los que se enfrentan los nutricionistas y terapeutas en el tratamiento de la obesidad es la variabilidad entre los sujetos en la respuesta al tratamiento. En el presente trabajo hemos demostrado que una posible explicación a esta variabilidad podría venir determinada por el locus *PLINI* y su interacción con la hora de la comida principal del día (en España es la comida del mediodía, y constituye el 40% de la cantidad de energía total consumida en el día).

El locus *PLINI* juega un papel fundamental en el metabolismo de los lípidos en los adipocitos, por tanto, está implicado en la homeostasis energética y en la adiposidad (111, 196). Esto se ha comprobado en estudios de experimentación en modelos animales y en varios estudios de asociación en humanos (113, 183, 197-203).

En el presente trabajo hemos demostrado que el locus *PLINI* se asocia con la variabilidad en la respuesta a un tratamiento dietético-conductual. En primer lugar, el SNP *PLINI* 6209T/C se ha asociado con la pérdida de peso en sujetos sometidos a un tratamiento dietético-conductual. Por otro lado, hemos observado una interacción entre el SNP *PLINI* 14995A/T y la hora de la comida para la pérdida de peso, lo que corrobora la importancia de la crono-nutrición.

Con respecto a nuestro primer resultado, los portadores del alelo menor C del SNP *PLINI* 6209T/C perdieron más peso que los portadores del alelo homocigótico TT una vez finalizada la intervención dietética-conductual. En un estudio previo llevado a cabo en otra población española se demostró que los portadores del alelo C de este polimorfismo tuvieron menor riesgo de obesidad, especialmente en las mujeres (199). En otros estudios también se han hecho este tipo de asociaciones, pero con otros SNP *PLINI*, como el SNP *PLINI* 11482G>A (en algunas poblaciones en desequilibrio de ligamento total “LD” con *PLINI* 6209T>C) con la pérdida de peso (202, 204). Sin embargo, la asociación de SNP *PLINI* 11482G>A con el porcentaje de pérdida de peso en las mujeres

de nuestra población no fue significativa ($P=0,092$). Esto se debe, probablemente, a un menor LD entre $PLINI$ 11482G > A y $PLINI$ 6209T > C ($r^2 = 0,725$) en nuestra población. Ver figura 7.

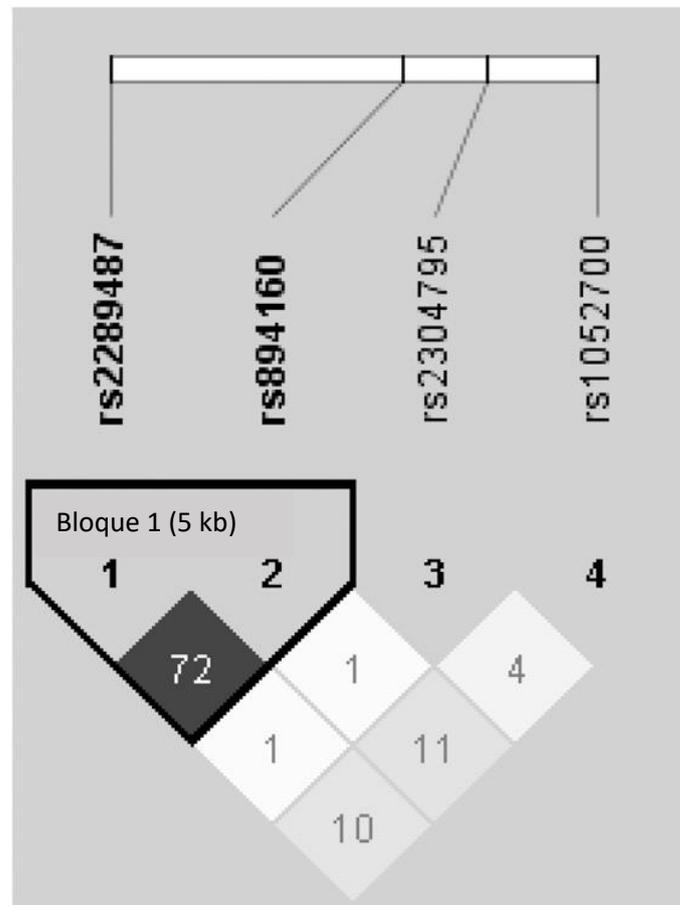


Figura 7. Desequilibrio del ligamento total (LD) de SNPs de *PLINI*. La barra horizontal blanca muestra las posiciones relativas de los 4 SNP *PLIN* estudiados. El sombreado y los números de dentro de los diamantes (r^2) representan la magnitud de LD para ese par de marcadores individuales correspondientes. *PLINI*, *PERILIPINI*; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

Se desconoce el mecanismo que relaciona el locus *PLINI* con la pérdida de peso. Pero lo que sí sabemos, según la literatura, es que los portadores del alelo C de *PLINI* 6209T>C tienen un menor contenido de proteína PLIN1 en el tejido adiposo que los portadores T y, por tanto, una mayor actividad lipolítica (112). Esto favorece que se

movilice más la grasa en los portadores del alelo C durante el programa de pérdida de peso.

Recientemente, nuestro grupo de investigación demostró que la hora de la comida influye en la efectividad de un tratamiento dietético-conductual para la obesidad (157, 205, 206). Este hallazgo se corrobora con el segundo resultado de nuestro presente trabajo, donde se muestra una interacción del SNP *PLINI* 14995A>T con la hora de la comida para la pérdida de peso (en kilogramos). Nuestro grupo de investigación demostró que los portadores del genotipo AA perdían significativamente menos peso cuando comían después de las 15:00h que cuando comían antes de esa hora (7,2kg en comparación con 10,6 kg). Aunque anteriormente ya se sabía que comer tarde estaba asociado con un peor pronóstico en la pérdida de peso que comer temprano (157), este es el primer estudio que muestra una interacción gen*hora de la comida para la pérdida de peso.

Existe cierta falta de consenso entre la asociación *PLINI* 14995A>T y las variables relacionadas con la obesidad (199, 207, 208). Como solución a ello, se debería incluir información acerca de la hora de la comida en estudios futuros para obtener conclusiones más sólidas.

Aunque no se ha demostrado experimentalmente el mecanismo general que relaciona este SNP con las variables antropométricas, el SNP *PLINI* 14995A>T está ubicado en la región 3' donde se produce el corte y empalme alternativo, lo que puede dar lugar a diferentes isoformas de *PLIN1* con diversa eficacia lipolítica (199, 208).

El tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que presenta un comportamiento altamente rítmico (181). Existe un orden temporal interno en los ritmos circadianos de diversos genes implicados en el metabolismo del tejido adiposo, por tanto, cada proteína se secreta en el momento y orden adecuado para lograr una función concreta (86). El orden temporal en los ritmos circadianos de los genes del tejido adiposo como *PLINI* parece ser un factor clave para que el tejido adiposo acumule o movilice la grasa en el momento correcto (205). De hecho, *Plin1* muestra una variación circadiana marcada en el tejido adiposo blanco regulada por los receptores nucleares REV-ERB- α (también llamado NR1D1) y REV-ERB- β (190).

La lipogénesis y la lipólisis deben estar bien coordinadas, ya que el exceso de lípidos circulantes y el almacenamiento redundante de triglicéridos promueven los trastornos metabólicos. Se han observado en estudios en humanos y modelos animales que las concentraciones sanguíneas de ácidos grasos libres, triglicéridos y glicerol muestran un ritmo circadiano prominente (189).

El momento de la ingesta de la comida principal del día (el almuerzo en nuestra población mediterránea) constituye la mayor parte de la energía total diaria (40% en la población actual) y puede ser un factor fundamental en la obesidad (189). Estudios con modelos animales comprobaron que cuando los ratones consumían una alta ingesta de comida, cambiaban sus patrones de expresión de genes de reloj en los tejidos periféricos (209). Teniendo en cuenta que los ritmos fisiológicos del tejido adiposo muestran una variación prominente a lo largo del día en función de las demandas del metabolismo energético (189), una alta ingesta de comida por la noche puede producir una desregulación en la movilización de la grasa y desembocar en alteraciones metabólicas (206). También, llevar un horario irregular en las comidas puede producir cronodisrupción (205).

Como hemos mencionado anteriormente, a parte del reloj central ubicado en el núcleo supraquiasmático tenemos en prácticamente todos los órganos del cuerpo unos relojes periféricos, incluso en el tejido adiposo (188, 205). La hora de la comida es un sincronizador externo de nuestros relojes periféricos, por tanto, los cambios en la hora de la comida pueden conducir a un desacoplamiento de los osciladores periféricos con el reloj central (210). Como consecuencia, se puede producir una interrupción del sistema circadiano, llegando a generarse consecuencias no saludables en los seres humanos, como la obesidad.

Nuestros hallazgos pueden tener implicaciones prácticas en el diseño de programas de pérdida de peso. Hasta ahora, hay muy poca información acerca de la contribución de la genética en la variabilidad en la pérdida de peso.

Estudios como NUtrition, GEnetics, and Obesity (116) afirman que los SNPs de genes candidatos relacionados con la obesidad son malos predictores de la pérdida de peso, esto hace pensar que los factores ambientales podrían ser más relevantes en el manejo de las diferencias interindividuales (186, 211).

La hora de la comida es un factor ambiental que interactúa con la genética, y se debe tener en cuenta para el éxito de los programas de pérdida de peso. Nuestra población de estudio tomó la mayor parte de su energía en el almuerzo, por lo que nuestros resultados se deberían de investigar en otras culturas con diferente distribución energética para identificar aún más los enfoques de comportamiento óptimos en diferentes sociedades.

En resumen, en el presente trabajo se ha identificado una interacción del SNP *PLINI* 14995 A>T con la hora de la comida para la pérdida de peso. Entre los portadores homocigóticos del alelo mayor AA, aquellos que comieron más tarde (>15:00h) perdieron significativamente menos peso que los que comieron antes (<15:00h). Siguiendo nuestra hipótesis, comer tarde se asocia con una dificultad para perder peso durante un tratamiento dietético, especialmente, en los portadores del alelo de riesgo AA del locus *PLINI*. Estos resultados pueden tener implicaciones prácticas en el diseño de programas de pérdida de peso y puede ayudar a explicar las inconsistencias previas entre la asociación de *PLINI* y variables relacionadas con el peso.

2. “El polimorfismo del gen transportador de serotonina modula la capacidad para controlar la ingesta de alimentos: Efecto en la pérdida de peso”.

No solo se debe tener en cuenta el “qué” y “cuándo” se come a la hora de perder peso, sino que también, el “cómo” se come y las emociones que presenta el individuo a la hora de comer son también factores determinantes en la pérdida de peso.

En el presente estudio demostramos que a) la falta de capacidad para controlar la ingesta de alimentos o para inhibir la tentación de comer (desinhibición) está directamente relacionada con la dificultad para perder peso; b) la genética está implicada en la dificultad para controlar la ingesta de alimentos. De hecho, los portadores del alelo S (baja expresión) de la variante del promotor *SLC6A4* tuvieron una menor capacidad de inhibición y más fallos para controlar la ingesta de alimentos que los portadores LL (alta expresión), y que, c) la combinación de estos dos factores, es decir, la desinhibición (baja capacidad de inhibición) y la genética (portadores del alelo S), ambos relacionados con una peor eficacia en el tratamiento dietético-conductual, mostraron juntos un mayor impacto en la pérdida de peso (2kg de diferencia) que la desinhibición (aprox. 700g) y genética (no tiene efecto por sí solo) por separado.

De acuerdo con nuestros resultados, varios estudios han demostrado que los comedores emocionales tienden a comer en respuesta a emociones negativas, y presentan barreras y dificultad para perder peso (212-220). La desinhibición se considera la tendencia a perder el control sobre la ingesta de alimentos, y a comer en cantidades excesivamente grandes en respuesta a determinadas señales y circunstancias (36). Uno de los factores externos que influye en la desinhibición es estar sometido bajo tratamiento dietético (33). En el presente estudio, los sujetos seguían un tratamiento dietético-conductual para la obesidad. Aquellos individuos que presentaban una baja capacidad de inhibición tenían una preferencia implícita por los alimentos de mayor energía (ingesta \approx 100kcal más por día) que las personas con alta capacidad de inhibición. Además, las personas de menor capacidad de inhibición perdían menos peso (700g menos) durante las 20 semanas que duraba el tratamiento que las personas de mayor capacidad de inhibición.

Varios estudios han demostrado que la desinhibición es el mejor predictor de la cantidad de alimentos que se ingieren. Se ha observado que aquellos individuos con un elevado score de desinhibición consumen una alta cantidad alimentos (221). Además, una

alta desinhibición también se ha asociado con una peor calidad de la dieta (consumo de alimentos altos en grasas, carnes procesadas, dulces o bebidas carbonatadas) (222).

La genética también puede estar involucrada en la tendencia a comer en exceso en respuesta al ambiente o estado de ánimo. De hecho, Konttinen *et al.* sugirieron que la predisposición genética a la obesidad se debe en parte a de los mecanismos de apetito/saciedad que regulan el control de la ingesta de alimentos (220). Nuestros resultados demuestran que el gen *SLC6A4* está asociado con la alimentación emocional y, más específicamente, a la desinhibición. Los portadores del alelo S del gen *SLC6A4* mostraron significativamente mayor desinhibición que los portadores homocigóticos LL.

Estudios previos de experimentación realizados en modelos animales con una depleción genética de serotonina cerebral 5-HT han indicado que la serotonina interfiere en la desinhibición conductual en el cerebro de los mamíferos (223). Además, la administración de inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) en humanos (128) hizo que se redujera en estos el consumo de alimentos (127).

Es importante destacar en nuestros resultados que los portadores del alelo corto (S) del promotor *SLC6A4* tuvieron 1,6 más probabilidad de no controlar la ingesta de alimentos que los portadores LL. De hecho, de las 10 preguntas que comprenden el EEQ, la pregunta "¿Tienes problemas para controlar las cantidades de ciertos alimentos?" fue a) la primera que explicaba la variabilidad de la muestra; b) clasificaba de forma correcta a los sujetos en dos grupos de genotipos, los portadores del alelo S y LL del gen *SLC6A4*, en un 46% de los casos; y c) estaba implicada en la interacción entre el genotipo *SLC6A4* y la alimentación emocional para la pérdida de peso.

El sistema serotoninérgico es bien conocido por su participación en una serie de procesos, tales como el efecto saciante de los alimentos, la modulación del vaciamiento gástrico de los sólidos y la secreción de diferentes péptidos gástricos, como el péptido postprandial YY (224). Sin embargo, y de acuerdo con un estudio previo (225), no encontramos ninguna asociación entre la variante genética *SLC6A4* y la ghrelina conocida como "la hormona del hambre". En cambio, sí que hubo una asociación significativa entre el gen *SLC6A4* y la leptina, llamada "la hormona de la saciedad". Los portadores del alelo menor S, los cuales presentaban un alto score de comedor emocional y desinhibición, tuvieron menores valores plasmáticos de leptina que los portadores del alelo mayor LL.

Este resultado nos sugiere que los portadores del alelo S tenían un mayor comportamiento de búsqueda de alimentos que los portadores de LL. Un estudio reciente ha demostrado que tener bajos valores de leptina se ha asociado con sentimientos depresivos, como tristeza, lo que podría motivar la búsqueda de alimentos (226).

Otros factores, tales como, comer mientras estas aburrido, sentir descontrol por la comida después de llegar a casa por la noche cansado de trabajar, o tener antojos por ciertos alimentos específicos, también se han asociado con el genotipo *SLC6A4*. En estudios previos, nuestro grupo de investigación ha demostrado que comer por aburrimiento es una de las principales barreras a la hora de perder peso (211). En el presente estudio hemos determinado que la genética está implicada en este comportamiento. Hemos observado que los portadores del alelo S del gen *SLC6A4* tuvieron 1,5 veces más probabilidades de comer cuando estaban aburridos que los portadores LL.

Numerosos estudios afirman que la genética puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para la pérdida de peso y, de esta forma, mejorar la efectividad del programa dietético-conductual a través de un tratamiento más personalizado (227, 228). Sin embargo, no se ha observado ninguna asociación directa entre el gen *SLC6A4* y la pérdida de peso en la población de estudio, aunque el genotipo tuvo un impacto en la duración del programa de mantenimiento. En la misma línea, el estudio de Defrancesco *et al.* (229) demostró que el genotipo *SLC6A* no influyó en la pérdida de peso, ni en el peso actual, ni el de antes de la cirugía en una población obesa severa. Sin embargo, el estado psicosocial después de la cirugía bariátrica sí se asoció con el polimorfismo del gen transportador de serotonina.

Se ha propuesto que la interacción entre la genética y la alimentación emocional podría explicar mejor las diferencias interindividuales en la pérdida de peso durante la intervención dietética, que la genética y las emociones por separado (227). En el presente estudio, la efectividad del programa se redujo significativamente en los portadores del alelo S del gen *SLC6A4* que tenían una baja capacidad para controlar la ingesta de alimentos (alta desinhibición).

Estudios previos han demostrado el efecto que produce la sibutramina sobre la pérdida de peso. Este fármaco genera cambios significativos en la conducta alimentaria, disminuyendo la desinhibición (127).

Los seres humanos comemos por muchos motivos, entre ellos, por el efecto gratificante de los alimentos. De hecho, algunas personas tienen dificultades para controlar la ingesta de alimentos motivada por el placer que les da, en lugar de por las necesidades energéticas (124). El consumo excesivo de alimentos altamente apetecibles y de fácil acceso contribuyen a dificultar la pérdida de peso en los tratamientos de obesidad. Por todas estas razones, la desinhibición junto con una predisposición genética (ser portadores del alelo S del gen *SLC6A4*) podrían estar relacionados con la dificultad para perder peso.

Implementar intervenciones conductuales diseñadas para disminuir la desinhibición podrían ser útiles para mejorar la efectividad de los tratamientos de pérdida de peso (230). Hacer hincapié en reducir estos comportamientos “negativos” relacionados con la comida sería de mayor importancia para la pérdida de peso que mejorar los comportamientos “positivos”. Los datos actuales sugieren que este tipo de intervención debería implementarse, específicamente, en los portadores del alelo S del gen *SLC6A4*.

Además del polimorfismo del gen transportador de serotonina (5-HTTLPR), el *SLC6A4* tiene otros loci polimórficos que pueden afectar a su expresión o función. Sin embargo, numerosos estudios demuestran que la variante de la región reguladora 5' de este gen es casi completamente responsable de las asociaciones con varios rasgos de comportamiento (231). Además, este polimorfismo muestra una estructura secundaria única de ADN que tiene el poder de regular la actividad transcripcional de la región promotora asociada (120).

En conclusión, *SLC6A4* interactúa con la alimentación emocional y la desinhibición para modular la pérdida de peso. Realizar una evaluación genética y psicosocial previa al tratamiento dietético podría mejorar la efectividad en la pérdida de peso de personas obesas o con sobrepeso.

3. “El estilo de vida, y no el componente genético, es lo que condiciona el riesgo metabólico en los individuos de cronotipo nocturno”.

En nuestra población de estudio de 2.126 sujetos, las personas de cronotipo nocturno presentaban alteraciones metabólicas. Entre estas alteraciones, destacan: un mayor IMC, mayor resistencia a la insulina y un score de SMet más alto que las personas matutinas. El cronotipo vespertino también se asoció con determinados factores de estilo de vida, tales como: malas conductas alimentarias relacionadas con el “cómo”, “qué” y “cuándo” comen, menor actividad física y unos horarios de sueño más retrasados comparado con las personas de cronotipo matutino.

El score de riesgo genético (SRG) se asoció con el cronotipo (a más score, mayor vespertinidad) pero no con el SMet. Esto nos da una idea de que la genética está capturando el cronotipo, pero no su asociación con el riesgo de SMet.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que examina la contribución de la genética, los factores de estilo de vida y los parámetros circadianos relacionados con el cronotipo y su asociación con el riesgo de SMet. Ver figura 8.

En estudios previos se observaron que el cronotipo nocturno se asoció con una alta prevalencia a la obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina (232). En el presente estudio, en consonancia con los hallazgos anteriores, los sujetos de cronotipo más nocturno tenían parámetros más altos de IMC, score de SMet, HOMA-IR, triglicéridos y menores valores de HDL que los individuos más matutinos. Estos resultados son similares a los datos previos obtenidos en poblaciones generales (232, 233) y en sujetos diabéticos tipo II (234).

El SRG fue calculado a partir de 15 variantes génicas relacionadas con el cronotipo (previamente identificadas). Estudios en gemelos demuestran la heredabilidad del cronotipo (1). Las variantes génicas del SRG se determinaron a partir de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en grandes poblaciones de ascendencia europea (con información sobre su cronotipo) procedentes del Biobanco UK y 23andMe9. Estos estudios demostraron la contribución biológica en la variabilidad interindividual del cronotipo, incluidas las variantes relacionadas con la maquinaria del reloj molecular.

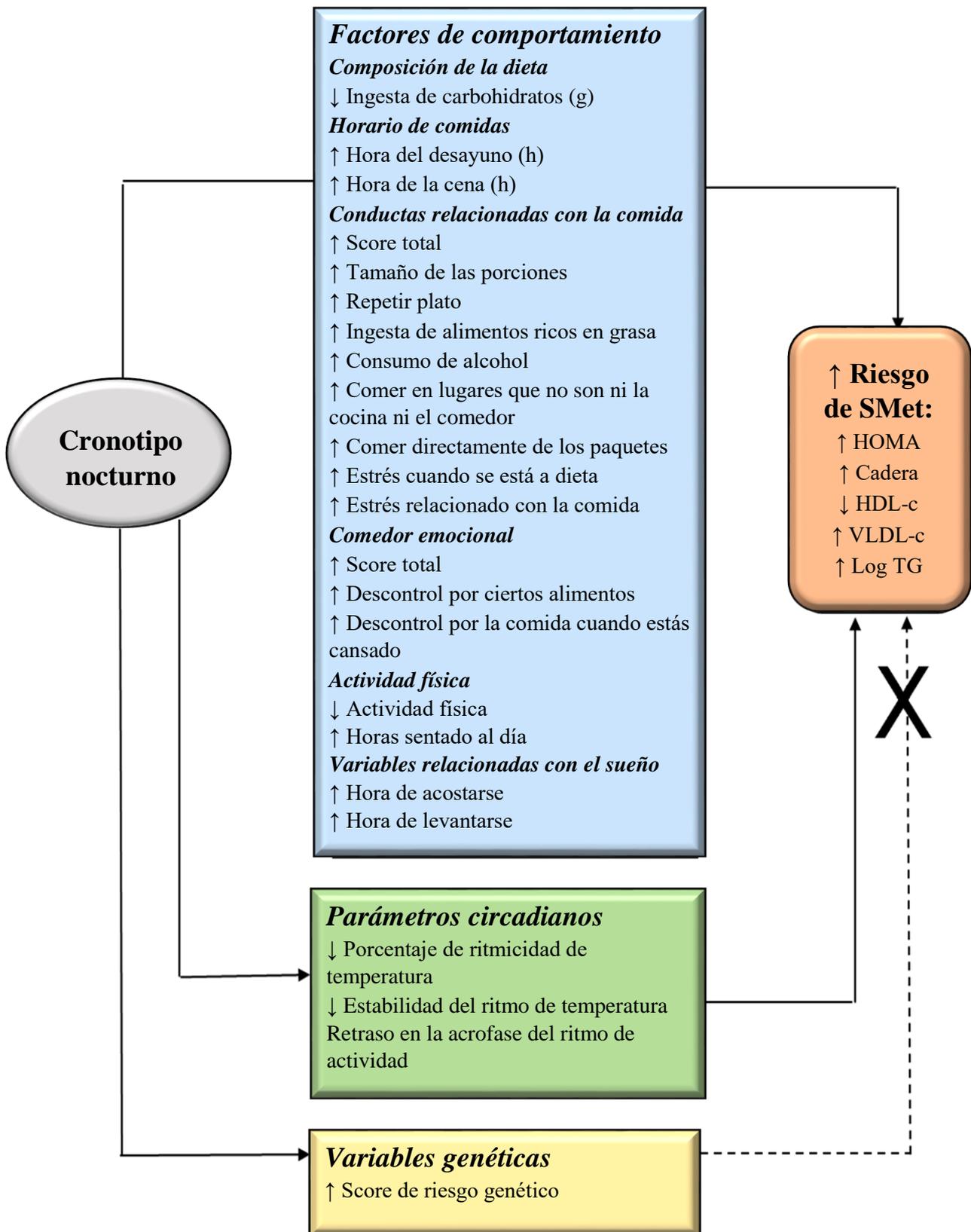


Figura 8. Mecanismos potenciales que podrían predisponer al cronotipo nocturno al riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

El SRG que se desarrolló también capturó el cronotipo de nuestra población española de ascendencia europea, a pesar de las diferencias en el estilo de vida, como las horas de sueño, exposición a la luz, actividad y los horarios de comida (todos ellos sincronizadores del reloj biológico) de otras poblaciones de estudios anteriores. Nuestro hallazgo sugiere que el SRG derivado del GWAS puede ser útil para capturar el componente biológico del cronotipo en diferentes poblaciones.

Dado que nuestro SRG no parece relacionarse con el riesgo metabólico, sospechamos que la genética del cronotipo puede contribuir a la preferencia por la vespertinidad, pero no se considera un factor determinante para el riesgo metabólico. Por tanto, el riesgo del cronotipo nocturno a desarrollar alteraciones metabólicas puede verse atenuado si se modifican las conductas implicadas en esta asociación, especialmente, la actividad física, el sedentarismo y las conductas alimentarias.

En cuanto al horario de las comidas, el cronotipo nocturno tenía un horario de las tres comidas principales retrasado. Similares resultados se observaron en otros estudios (76, 233). La investigación actual en el campo de la nutrición está centrada en la hora de la comida (cuándo) como una nueva dimensión de la ingesta dietética, a parte de la composición de las comidas (qué) y las conductas alimentarias (cómo). Nuestro grupo de investigación ha demostrado en un estudio previo que comer tarde no solo ha disminuido el gasto de energía en reposo y empeorado la tolerancia a la glucosa, sino que también ha disminuido el ritmo diario del cortisol y la termogénesis de los alimentos (206). Además, se han demostrado que las intervenciones dietéticas y quirúrgicas para perder peso son menos eficaces en los comedores tardíos que en los comedores tempranos, aun teniendo ambos similares ingestas-gastos de energía y duración del sueño (157, 235). Estas alteraciones metabólicas posiblemente contribuyan al desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina en los cronotipos nocturnos.

Por otro lado, en el presente trabajo se han asociado diversos comportamientos alimentarios con el cronotipo. Entre ellos, se han observado diferencias entre cronotipos en la capacidad para controlar la cantidad de alimentos ingeridos. Las personas vespertinas tuvieron más probabilidades de tomar porciones más grandes de alimentos, repetir plato y tomar más alimentos ricos en energía que las personas matutinas. Estos comportamientos relacionados con la obesidad también se han asociado con un aumento

en la metilación de varios genes reloj que son característicos de los sujetos obesos (236, 237). En nuestro estudio, el cronotipo nocturno se asoció con un score de emociones más alto que el del cronotipo matutino. Esto puede indicar que las conductas alimentarias obesogénicas mencionadas anteriormente se deban principalmente por las emociones del cronotipo vespertino, y no por las señales endógenas del hambre (193). La falta de capacidad para controlar la ingesta de alimentos en los cronotipos nocturnos nos hizo pensar que su ingesta de energía total fue mayor que la de los cronotipos matutinos. Sin embargo, tras utilizar el recordatorio de 24h, observamos que no hubo diferencias en la ingesta energética entre cronotipos. Estos datos son aparentemente contradictorios, pero se debe a que se han utilizado diferentes técnicas para evaluar las conductas alimentarias y la ingesta de alimentos. Mientras que para evaluar los comportamientos relacionados con la comida utilizamos el cuestionario de comedor emocional y el test de barreras para perder peso, para determinar la ingesta de energía utilizamos el recordatorio de 24h. Tras hacer un análisis más a fondo, observamos que los cronotipo nocturnos ingirieron menos hidratos de carbono que los cronotipos matutinos, entre ellos, menor ingesta de hidratos de carbono procedentes de cereales integrales saludables fundamentales para la dieta mediterránea (238).

La alta prevalencia de los trastornos metabólicos en los cronotipos nocturnos se debe, en parte, por la falta de actividad física y otros hábitos de vida poco saludables. Encontramos que los sujetos de cronotipo vespertino realizaron poca actividad física y pasaron más tiempo sentados al día, ambos factores de riesgo independientes de los trastornos metabólicos. Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos obtenidos de otras investigaciones en poblaciones adultas y adolescentes. Estudios anteriores muestran que los vespertinos dedicaron poco tiempo a la actividad física durante las horas de ocio, realizaban poca actividad física de moderada a vigorosa y pasaban más horas sentados al día (239). Otros estudios demostraron que los cronotipos nocturnos pasaban más tiempo en la pantalla (48 minutos más) y realizaban menos actividad física de moderada a vigorosa (27 minutos menos) que los cronotipos matutinos, independientemente de la duración del sueño (240). Tras hacer un análisis discriminante en el presente estudio, los patrones de alimentación y las conductas sedentarias fueron los dos factores de estilo de vida que mejor caracterizaron a los cronotipos vespertinos.

La actividad física se determinó a partir de los ritmos circadianos de actividad-reposo registrados 24h al día durante 8 días. Los cronotipos nocturnos realizaron menos actividad física que los cronotipos matutinos e indefinidos, sobre todo, durante las horas de la mañana (8:00h-14:00h). Además, como era de esperar, los cronotipos nocturnos tuvieron una fase de actividad retardada determinada por la acrofase, el momento medio obtenido de las 5 horas consecutivas de valores más bajos de actividad (TL5) y el momento medio obtenido de las 10 horas consecutivas de valores más altos de actividad (TM10). En el estudio de Cole *et al.* (241) se demostró que los patrones de actividad determinados por la actigrafía se correlacionaron con los ritmos circadianos de melatonina. Esto nos indica que la acrofase retrasada observada en los cronotipos nocturnos puede deberse por los ritmos de melatonina retrasados en estos sujetos en comparación con los sujetos de cronotipo matutino. En estudios futuros se deberían hacer mediciones de melatonina con luz tenue para comprobar esta hipótesis.

Junto con la actigrafía, la temperatura de la muñeca también se ha propuesto como un método útil para explorar los ritmos circadianos y su asociación potencial con el envejecimiento, la demencia (242, 243) y las alteraciones metabólicas (244), aunque ambos también están influenciados por factores sociales y ambientales. Nuestros resultados de los ritmos de temperatura periférica de la muñeca muestran que los cronotipos nocturnos tenían un ritmo menos robusto (menor porcentaje de ritmicidad), menos estable (menor estabilidad interdiaria) y tendían a tener un menor índice de funcionalidad circadiana que los cronotipos matutinos. En otros estudios, un patrón alterado de temperatura periférica con un porcentaje de ritmicidad reducido se ha asociado con obesidad, alteraciones metabólicas (245, 246) y con valores elevados de ghrelina (hormona orexígena) (246). El bajo índice de funcionalidad circadiana asociado al cronotipo vespertino, y sus alteraciones en los ritmos circadianos diarios de actividad-reposo y temperatura periférica podrían contribuir, en parte, a los trastornos metabólicos observados en los cronotipos nocturnos (247).

Una de las limitaciones del presente estudio ha sido el uso del recordatorio de 24h. Mientras que este método ha sido suficiente para detectar las diferencias entre cronotipos matutinos y vespertinos, por otro lado, es inadecuado para capturar la ingesta dietética habitual. Otra limitación sería que se trata de un estudio transversal, por lo que es difícil interpretar el vínculo entre el cronotipo, las alteraciones metabólicas y los

factores de vida y, establecer la casualidad. Para ello, se requieren estudios epidemiológicos longitudinales para dilucidar la direccionalidad de estas asociaciones. A diferencia de los factores de estilo de vida, el SRG podría utilizarse en los estudios de aleatorización mendeliana para establecer la causalidad, debido a la herencia aleatoria de las variantes genéticas y la falta de causalidad inversa en otras poblaciones (248). Esto abriría una nueva ventana para comprender la causalidad en los estudios epidemiológicos.

Nuestros resultados sobre las conductas que conectan el cronotipo vespertino con el síndrome metabólico se dan en una población mediterránea de sujetos obesos o con sobrepeso. No está claro si estos hallazgos se pueden extrapolar a otras poblaciones de diferentes ascendencias y demografía.

Como conclusión, hemos desarrollado un score de riesgo genético que nos sirve como herramienta para capturar el componente biológico del cronotipo y, por otro lado, hemos determinado los factores de estilo de vida modificables que conectan el cronotipo vespertino con las alteraciones metabólicas. Para disminuir el riesgo metabólico en los sujetos de cronotipo nocturno se debería de modificar sus conductas obesogénicas, especialmente, evitar el sedentarismo y reducir sus malos hábitos alimentarios (como tomar alimentos menos calóricos y reducir el tamaño de las porciones). También se deberían implantar terapias cognitivas en los cronotipos nocturnos para controlar su alimentación emocional, y así, revertir o prevenir enfermedades cardiometabólicas. Nuestros hallazgos pueden aplicarse a la práctica clínica y contribuir a terapias personalizadas para la prevención de trastornos metabólicos.

CONCLUSIONES

I. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS POR ARTÍCULOS.

[1] Demostramos que el SNP *PLINI* 6209T>C se asocia con la pérdida de peso en sujetos sometidos a un tratamiento dietético-conductual. Por otro lado, comprobamos que existe una interacción entre el SNP *PLINI* 14995A>T y la hora de la comida para la pérdida de peso. Los portadores del genotipo AA pierden significativamente menos peso cuando comen después de las 15:00h que cuando comen antes de dicha hora. Apoyamos la idea de identificar los genotipos *PLINI* en los pacientes para determinar la eficacia del tratamiento de pérdida de peso.

[2] El polimorfismo del gen transportador de serotonina *SLC6A4* se asocia con la alimentación emocional y la desinhibición en una población obesa o con sobrepeso sometida a un tratamiento dietético-conductual. Además, observamos una interacción entre *SLC6A4* y la alimentación emocional, y la desinhibición, para la pérdida de peso. Los portadores del alelo de riesgo S de *SLC6A4* que son emocionales con la comida o presentan una alta desinhibición tienen mayores dificultades para perder peso durante el tratamiento dietético. Llevar a cabo una evaluación genética y psicosocial previa al tratamiento dietético podría mejorar la efectividad en la pérdida de peso de personas obesas o con sobrepeso.

[3] El cronotipo vespertino se asocia con un alto riesgo de síndrome metabólico. Confirmamos que este alto riesgo no se debe a su genética sino a sus hábitos de vida, especialmente, el sedentarismo y sus conductas alimentarias obesogénicas. Por tanto, se deberían implantar terapias cognitivas para hacer un cambio conductual en el cronotipo nocturno y así revertir o prevenir los trastornos metabólicos.

II. CONCLUSIÓN GENERAL.

El “cuándo”, junto con el “qué” y el “cómo” comemos, es un factor determinante en la pérdida de peso. Además, la interacción de estos factores ambientales con la genética del individuo puede explicar en parte la efectividad del tratamiento dietético, y su conocimiento, puede ser de utilidad en el desarrollo de programas de pérdida de peso más efectivos. Por todo ello, nuestros resultados demuestran una vez más, que la evaluación nutrigenética del individuo es una herramienta útil en el diagnóstico y tratamiento de la obesidad. El estudio de los polimorfismos genéticos relacionados con la obesidad y su interacción con el ambiente (dieta, horarios de comida, conductas alimentarias...) nos proporciona una información valiosa sobre la capacidad de respuesta del individuo a un tratamiento de pérdida de peso. Por otro lado, la determinación del cronotipo del individuo nos sería de gran ayuda en la práctica clínica para evitar posibles problemas metabólicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vink JM, Groot AS, Kerkhof GA, & Boomsma DI (2001) Genetic analysis of morningness and eveningness. *Chronobiology international* 18(5):809-822.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, & He J (2008) Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 32(9):1431-1437.
3. Anonymous (2016) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 387(10026):1377-1396.
4. Anonymous (2017) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390(10113):2627-2642.
5. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, & Lazaro-Masedo S (2016) Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 69(6):579-587.
6. Lopez KN & Knudson JD (2012) Obesity: from the agricultural revolution to the contemporary pediatric epidemic. *Congenit Heart Dis* 7(2):189-199.
7. Guh DP, et al. (2009) The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9:88.
8. Martin-Ramiro JJ, Alvarez-Martin E, & Gil-Prieto R (2014) [Mortality attributable to excess weight in Spain]. *Med Clin (Barc)* 142(12):526-530.
9. Roberts P (2009) *The end of food* (Houghton Mifflin Harcourt).
10. Swinburn BA, et al. (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378(9793):804-814.
11. Demmler KM, Klasen S, Nzuma JM, & Qaim M (2017) Supermarket purchase contributes to nutrition-related non-communicable diseases in urban Kenya. *PLoS One* 12(9):e0185148.
12. Costa Louzada ML, et al. (2015) Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica* 49:38.
13. Monteiro CA (2009) Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public health nutrition* 12(5):729-731.
14. Steenhuis I & Poelman M (2017) Portion Size: Latest Developments and Interventions. *Curr Obes Rep* 6(1):10-17.
15. Singh GM, et al. (2015) Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. *Circulation* 132(8):639-666.
16. Mazidi M, Gao HK, & Kengne AP (2018) Lipid accumulation product and visceral adiposity index are associated with dietary patterns in adult Americans. *Medicine (Baltimore)* 97(19):e0322.
17. Imamura F, et al. (2016) Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med* 13(7):e1002087.
18. Rosqvist F, et al. (2014) Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 63(7):2356-2368.
19. Serra-Majem L & Bautista-Castano I (2015) Relationship between bread and obesity. *Br J Nutr* 113 Suppl 2:S29-35.
20. Liu S, et al. (2003) Relation between changes in intakes of dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 78(5):920-927.

21. Gonzalez-Rodriguez LG, *et al.* (2017) Intake and Dietary Food Sources of Fibre in Spain: Differences with Regard to the Prevalence of Excess Body Weight and Abdominal Obesity in Adults of the ANIBES Study. *Nutrients* 9(4).
22. Sanchez-Aguadero N, *et al.* (2016) Diet and physical activity in people with intermediate cardiovascular risk and their relationship with the health-related quality of life: results from the MARK study. *Health Qual Life Outcomes* 14(1):169.
23. Galilea-Zabalza I, *et al.* (2018) Mediterranean diet and quality of life: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-PLUS trial. *PLoS One* 13(6):e0198974.
24. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, & Fleming K (1995) The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 95(10):1103-1108.
25. Patterson RE, Haines PS, & Popkin BM (1994) Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc* 94(1):57-64.
26. Huijbregts P, *et al.* (1997) Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 315(7099):13-17.
27. Trichopoulou A, *et al.* (1995) Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 311(7018):1457-1460.
28. Livingstone MB & Pourshahidi LK (2014) Portion size and obesity. *Adv Nutr* 5(6):829-834.
29. Geliebter A & Aversa A (2003) Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. *Eat Behav* 3(4):341-347.
30. Macht M & Simons G (2000) Emotions and eating in everyday life. *Appetite* 35(1):65-71.
31. Macht M (1999) Characteristics of eating in anger, fear, sadness and joy. *Appetite* 33(1):129-139.
32. Christensen L & Redig C (1993) Effect of meal composition on mood. *Behav Neurosci* 107(2):346-353.
33. Bryant EJ, King NA, & Blundell JE (2008) Disinhibition: its effects on appetite and weight regulation. *Obes Rev* 9(5):409-419.
34. Wardle J, Steptoe A, Oliver G, & Lipsey Z (2000) Stress, dietary restraint and food intake. *J Psychosom Res* 48(2):195-202.
35. Oliver G, Wardle J, & Gibson EL (2000) Stress and food choice: a laboratory study. *Psychosom Med* 62(6):853-865.
36. Garaulet M, *et al.* (2012) Validation of a questionnaire on emotional eating for use in cases of obesity: the Emotional Eater Questionnaire (EEQ). *Nutr Hosp* 27(2):645-651.
37. Craig CL, *et al.* (2003) International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35(8):1381-1395.
38. Roman-Viñas B, *et al.* (2010) International physical activity questionnaire: reliability and validity in a Spanish population. *European Journal of Sport Science* 10(5):297-304.
39. Rutten A, *et al.* (2003) Physical activity monitoring in Europe. The European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) approach and indicator testing. *Public Health Nutr* 6(4):377-384.
40. Holliday A & Blannin A (2017) Appetite, food intake and gut hormone responses to intense aerobic exercise of different duration. *J Endocrinol* 235(3):193-205.
41. Kojima C, Ishibashi A, Ebi K, & Goto K (2016) The Effect of a 20 km Run on Appetite Regulation in Long Distance Runners. *Nutrients* 8(11).
42. Donnelly JE, *et al.* (2013) Aerobic exercise alone results in clinically significant weight loss for men and women: midwest exercise trial 2. *Obesity (Silver Spring)* 21(3):E219-228.
43. Donnelly JE, *et al.* (2003) Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch Intern Med* 163(11):1343-1350.
44. Slentz CA, *et al.* (2004) Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 164(1):31-39.

45. Doucet E, *et al.* (2001) Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss. *Br J Nutr* 85(6):715-723.
46. Redman LM, *et al.* (2009) Metabolic and behavioral compensations in response to caloric restriction: implications for the maintenance of weight loss. *PLoS One* 4(2):e4377.
47. Johannsen DL, *et al.* (2012) Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J Clin Endocrinol Metab* 97(7):2489-2496.
48. Ward BW, Clarke TC, Freeman G, & Schiller JS (2013) Early release of selected estimates based on data from the January–September 2014 National Health Interview Survey.
49. Aranceta J, *et al.* (2001) Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutr* 55(6):430-435.
50. Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas Banegas JR, & Rodriguez Artalejo F (2002) The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 56(6):457-460.
51. Sinha R & Jastreboff AM (2013) Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry* 73(9):827-835.
52. Kistenmacher A, *et al.* (2018) Psychosocial stress promotes food intake and enhances the neuroenergetic level in men. *Stress*:1-10.
53. Tomiyama AJ (2018) Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol*.
54. Wang H, *et al.* (2018) The relationship between sleep duration and obesity risk among school students: a cross-sectional study in Zhejiang, China. *Nutr Metab (Lond)* 15:48.
55. Patel SR & Hu FB (2008) Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 16(3):643-653.
56. Van Cauter E & Knutson KL (2008) Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol* 159 Suppl 1:S59-66.
57. Garaulet M & Gomez-Abellan P (2014) Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav* 134:44-50.
58. McCrory MA, Shaw AC, & Lee JA (2016) Energy and Nutrient Timing for Weight Control: Does Timing of Ingestion Matter? *Endocrinol Metab Clin North Am* 45(3):689-718.
59. Varady KA (2016) Meal frequency and timing: impact on metabolic disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 23(5):379-383.
60. Whang J (1981) Chinese traditional food therapy. *J Am Diet Assoc* 78(1):55-57.
61. Trepanowski JF & Bloomer RJ (2010) The impact of religious fasting on human health. *Nutr J* 9:57.
62. Huseinovic E, *et al.* (2016) Meal patterns across ten European countries - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study. *Public Health Nutr* 19(15):2769-2780.
63. Leidy HJ & Campbell WW (2011) The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *J Nutr* 141(1):154-157.
64. Mattson MP (2005) The need for controlled studies of the effects of meal frequency on health. *Lancet* 365(9475):1978-1980.
65. de Castro JM (1999) Behavioral genetics of food intake regulation in free-living humans. *Nutrition* 15(7-8):550-554.
66. Zawilska JB, Santorek-Strumillo EJ, & Kuna P (2010) [Nighttime eating disorders--clinical symptoms and treatment]. *Przegl Lek* 67(7):536-540.
67. Lundgren JD, Allison KC, & Stunkard AJ (2006) Familial aggregation in the night eating syndrome. *Int J Eat Disord* 39(6):516-518.
68. de Castro JM (2001) Heritability of diurnal changes in food intake in free-living humans. *Nutrition* 17(9):713-720.
69. Lopez-Minguez J, *et al.* (2018) Heritability of the timing of food intake. *Clin Nutr*.
70. Wang JB, *et al.* (2014) Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 27 Suppl 2:255-262.

71. Berteus Forslund H, Lindroos AK, Sjostrom L, & Lissner L (2002) Meal patterns and obesity in Swedish women—a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. *Eur J Clin Nutr* 56(8):740-747.
72. Hatori M, *et al.* (2012) Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 15(6):848-860.
73. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, & Turek FW (2009) Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 17(11):2100-2102.
74. Baron KG, Reid KJ, Horn LV, & Zee PC (2013) Contribution of evening macronutrient intake to total caloric intake and body mass index. *Appetite* 60(1):246-251.
75. Colles SL, Dixon JB, & O'Brien PE (2007) Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obes (Lond)* 31(11):1722-1730.
76. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, & Zee PC (2011) Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)* 19(7):1374-1381.
77. Berg C, *et al.* (2009) Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population. *Appetite* 52(1):21-26.
78. Summerbell CD, Moody RC, Shanks J, Stock MJ, & Geissler C (1996) Relationship between feeding pattern and body mass index in 220 free-living people in four age groups. *Eur J Clin Nutr* 50(8):513-519.
79. Leech RM, Timperio A, Worsley A, & McNaughton SA (2018) Eating patterns of Australian adults: associations with blood pressure and hypertension prevalence. *Eur J Nutr*.
80. de Castro JM (2004) The time of day of food intake influences overall intake in humans. *J Nutr* 134(1):104-111.
81. Khare A & Inman JJ (2006) Habitual Behavior in American Eating Patterns: The Role of Meal Occasions. *Journal of Consumer Research* 32(4):567-575.
82. Boland WA, Connell PM, & Vallen B (2013) Time of day effects on the regulation of food consumption after activation of health goals. *Appetite* 70:47-52.
83. Stanton JL, Jr. & Keast DR (1989) Serum cholesterol, fat intake, and breakfast consumption in the United States adult population. *J Am Coll Nutr* 8(6):567-572.
84. Sherman H, *et al.* (2012) Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J* 26(8):3493-3502.
85. Gomez-Abellan P, Madrid JA, Ordovas JM, & Garaulet M (2012) [Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome]. *Endocrinol Nutr* 59(1):50-61.
86. Garaulet M, Ordovas JM, Gomez-Abellan P, Martinez JA, & Madrid JA (2011) An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. *J Cell Physiol* 226(8):2075-2080.
87. Loboda A, *et al.* (2009) Diurnal variation of the human adipose transcriptome and the link to metabolic disease. *BMC Med Genomics* 2:7.
88. Ptitsyn AA, *et al.* (2006) Circadian clocks are resounding in peripheral tissues. *PLoS Comput Biol* 2(3):e16.
89. Tu BP, Kudlicki A, Rowicka M, & McKnight SL (2005) Logic of the yeast metabolic cycle: temporal compartmentalization of cellular processes. *Science* 310(5751):1152-1158.
90. Mendez MA, *et al.* (2011) Alternative methods of accounting for underreporting and overreporting when measuring dietary intake-obesity relations. *Am J Epidemiol* 173(4):448-458.
91. Lowrey PL & Takahashi JS (2004) Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 5:407-441.
92. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, & Shea SA (2009) Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(11):4453-4458.

93. Bandín C, *et al.* (2014) Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *International Journal Of Obesity* 39:828.
94. Bo S, *et al.* (2015) Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes (Lond)* 39(12):1689-1695.
95. Lucassen EA, *et al.* (2013) Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS one* 8(3):e56519.
96. Maukonen M, *et al.* (2017) Chronotype differences in timing of energy and macronutrient intakes: A population-based study in adults. *Obesity (Silver Spring)* 25(3):608-615.
97. Cahill LE, *et al.* (2013) Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 128(4):337-343.
98. Bell CG, Walley AJ, & Froguel P (2005) The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 6(3):221-234.
99. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, & Plomin R (2008) Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr* 87(2):398-404.
100. Mutch DM & Clement K (2006) Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2(12):e188.
101. Farooqi IS & O'Rahilly S (2005) Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 56:443-458.
102. Collins DW & Jukes TH (1994) Rates of transition and transversion in coding sequences since the human-rodent divergence. *Genomics* 20(3):386-396.
103. Srivastava S, Brenner DE, & Rennert G (2007) *Selected Papers from the 2nd Haifa Cancer Prevention Workshop* (IOS Press, Incorporated).
104. Iniesta R, Guinó E, & Moreno V (2005) Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria* 19(4):333-341.
105. Takeuchi F, *et al.* (2005) Linkage disequilibrium grouping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) reflecting haplotype phylogeny for efficient selection of tag SNPs. *Genetics* 170(1):291-304.
106. Martinez-Botas J, *et al.* (2000) Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr(db/db)* mice. *Nat Genet* 26(4):474-479.
107. Tansey JT, *et al.* (2001) Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11):6494-6499.
108. Conarello SL, *et al.* (2007) Glucagon receptor knockout mice are resistant to diet-induced obesity and streptozotocin-mediated beta cell loss and hyperglycaemia. *Diabetologia* 50(1):142-150.
109. Hainer V, *et al.* (2008) Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. *Physiological research* 57.
110. Egan JJ, Greenberg AS, Chang MK, & Londos C (1990) Control of endogenous phosphorylation of the major cAMP-dependent protein kinase substrate in adipocytes by insulin and beta-adrenergic stimulation. *J Biol Chem* 265(31):18769-18775.
111. Smith CE & Ordovas JM (2012) Update on perilipin polymorphisms and obesity. *Nutr Rev* 70(10):611-621.
112. Mottagui-Tabar S, *et al.* (2003) Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia* 46(6):789-797.
113. Sztalryd C & Kimmel AR (2014) Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie* 96:96-101.

114. Kern PA, Di Gregorio G, Lu T, Rassouli N, & Ranganathan G (2004) Perilipin expression in human adipose tissue is elevated with obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89(3):1352-1358.
115. Wang Y, *et al.* (2003) Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender, and depot. *Obes Res* 11(8):930-936.
116. Smith CE, *et al.* (2008) Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanics of Caribbean origin. *J Nutr* 138(10):1852-1858.
117. Smith CE, *et al.* (2012) Perilipin polymorphism interacts with saturated fat and carbohydrates to modulate insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(5):449-455.
118. Nishiu J, Tanaka T, & Nakamura Y (1998) Isolation and chromosomal mapping of the human homolog of perilipin (PLIN), a rat adipose tissue-specific gene, by differential display method. *Genomics* 48(2):254-257.
119. Ramamoorthy S, *et al.* (1993) Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(6):2542-2546.
120. Lesch KP & Mossner R (1998) Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 44(3):179-192.
121. Collier DA, *et al.* (1996) A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1(6):453-460.
122. Nakamura M, Ueno S, Sano A, & Tanabe H (2000) The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5(1):32-38.
123. Heils A, *et al.* (1996) Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 66(6):2621-2624.
124. Hu XZ, *et al.* (2006) Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 78(5):815-826.
125. Lesch KP, *et al.* (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292):1527-1531.
126. Iordanidou M, *et al.* (2010) The serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) is associated with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 411(3-4):167-171.
127. Hainer V, Kabrnova K, Aldhoon B, Kunesova M, & Wagenknecht M (2006) Serotonin and norepinephrine reuptake inhibition and eating behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1083:252-269.
128. Reas DL & Grilo CM (2015) Pharmacological treatment of binge eating disorder: update review and synthesis. *Expert Opin Pharmacother* 16(10):1463-1478.
129. Calati R, De Ronchi D, Bellini M, & Serretti A (2011) The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. *Int J Eat Disord* 44(3):191-199.
130. Monteleone P, *et al.* (2006) Investigation of the serotonin transporter regulatory region polymorphism in bulimia nervosa: relationships to harm avoidance, nutritional parameters, and psychiatric comorbidity. *Psychosomatic medicine* 68(1):99-103.
131. van Strien T, van der Zwaluw CS, & Engels RC (2010) Emotional eating in adolescents: a gene (SLC6A4/5-HTT) - depressive feelings interaction analysis. *J Psychiatr Res* 44(15):1035-1042.
132. Sookoian S, Gianotti TF, Gemma C, Burgueno A, & Pirola CJ (2008) Contribution of the functional 5-HTTLPR variant of the SLC6A4 gene to obesity risk in male adults. *Obesity (Silver Spring)* 16(2):488-491.
133. Miranda RC, *et al.* (2017) Biallelic and triallelic approaches of 5-HTTLPR polymorphism are associated with food intake and nutritional status in childhood. *The Journal of nutritional biochemistry* 43:47-52.

134. Mergen H, Karaaslan C, Mergen M, Deniz Ozsoy E, & Ozata M (2007) LEPR, ADBR3, IRS-1 and 5-HTT genes polymorphisms do not associate with obesity. *Endocr J* 54(1):89-94.
135. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, & Weissman MM (2001) The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 107(5):1049-1056.
136. Hasler G, et al. (2005) *Depressive symptoms during childhood and adult obesity: The Zurich Cohort Study* pp 842-850.
137. Ardovini C, Caputo G, Todisco P, & Dalle Grave R (1999) Binge eating and restraint model: Psychometric analysis in binge eating disorder and normal weight bulimia. *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association* 7(4):293-299.
138. d'Amore A, et al. (2001) Relationship between dietary restraint, binge eating, and leptin in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(3):373-377.
139. Dalle Grave R, Todisco P, Oliosi M, & Marchi S (1996) *Binge eating disorder and weight cycling in obese women* pp 67-73.
140. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, & de la SEEDO GC (2007) Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina clínica* 128(5):184-196.
141. Gargallo Fernandez Manuel M, et al. (2012) Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity treatment (III/III). *Nutr Hosp* 27(3):833-864.
142. Estruch R, et al. (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368(14):1279-1290.
143. Last AR & Wilson SA (2006) Low-carbohydrate diets. *Am Fam Physician* 73(11):1942-1948.
144. Summerbell CD, Cameron C, & Glasziou PP (2008) WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003640.
145. Freedman MR, King J, & Kennedy E (2001) Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 9 Suppl 1:1S-40S.
146. Anonymous (1988) Treatment of obesity in adults. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 260(17):2547-2551.
147. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, & Tebar F (1999) Weight loss and possible reasons for dropping out of a dietary/behavioural programme in the treatment of overweight patients. *Journal of human nutrition and dietetics* 12(3):219-227.
148. Goldstein DJ (1992) Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16(6):397-415.
149. Tuomilehto J, et al. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344(18):1343-1350.
150. Hainer V, Toplak H, & Mitrakou A (2008) Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* 31 Suppl 2:S269-277.
151. Marquez-Ibanez B, Armendariz-Anguiano AL, Bacardi-Gascon M, & Jimenez-Cruz A (2008) [Review of controlled clinical trials of behavioral treatment for obesity]. *Nutr Hosp* 23(1):1-5.
152. Stahre L & Hallstrom T (2005) A short-term cognitive group treatment program gives substantial weight reduction up to 18 months from the end of treatment. A randomized controlled trial. *Eat Weight Disord* 10(1):51-58.
153. Blissmer B, et al. (2006) Health-related quality of life following a clinical weight loss intervention among overweight and obese adults: intervention and 24 month follow-up effects. *Health Qual Life Outcomes* 4:43.
154. Kramer FM, Jeffery RW, Forster JL, & Snell MK (1989) Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *Int J Obes* 13(2):123-136.

155. Wing RR & Phelan S (2005) Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 82(1 Suppl):222S-225S.
156. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, & Froy O (2013) High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 21(12):2504-2512.
157. Garaulet M, et al. (2013) Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 37(4):604-611.
158. Ruiz-Lozano T, et al. (2016) Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clin Nutr* 35(6):1308-1314.
159. Garaulet M, Smith CE, Hernandez-Gonzalez T, Lee YC, & Ordovas JM (2011) PPARgamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Molecular nutrition & food research* 55(12):1771-1779.
160. McCaffery JM, et al. (2013) FTO predicts weight regain in the Look AHEAD clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 37(12):1545-1552.
161. Garaulet M, et al. (2010) CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes (Lond)* 34(3):516-523.
162. Ordovas JM & CARMENA R (2004) Nutrigenetics. *Nutrigenética y nutrigenómica. Humanitas, Monografía* (9):4-19.
163. Piquer DC & Reparaz OP (2008) Avances en el conocimiento de las bases genéticas de la obesidad. *Genética, nutrición y enfermedad*, (Edimsa), pp 51-66.
164. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovas JM, & Garaulet M (2012) Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinología y Nutrición* 59(1):50-61.
165. Schibler U, et al. (2015) Clock-Talk: Interactions between Central and Peripheral Circadian Oscillators in Mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 80:223-232.
166. Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Madrid JA, & Rol MA (2011) Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiol Int* 28(7):617-629.
167. Rubio-Sastre P, et al. (2014) Evening physical activity alters wrist temperature circadian rhythmicity. *Chronobiol Int* 31(2):276-282.
168. Lack L, Bailey M, Lovato N, & Wright H (2009) Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nat Sci Sleep* 1:1-8.
169. Reutrakul S, et al. (2013) Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36(9):2523-2529.
170. Lopez-Minguez J, Ordonana JR, Sanchez-Romera JF, Madrid JA, & Garaulet M (2015) Circadian system heritability as assessed by wrist temperature: a twin study. *Chronobiol Int* 32(1):71-80.
171. Lane JM, et al. (2016) Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nature communications* 7:10889.
172. Jones SE, et al. (2016) Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet* 12(8):e1006125.
173. Hu Y, et al. (2016) GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nature communications* 7:10448.
174. Patterson F, Malone SK, Lozano A, Grandner MA, & Hanlon AL (2016) Smoking, Screen-Based Sedentary Behavior, and Diet Associated with Habitual Sleep Duration and Chronotype: Data from the UK Biobank. *Ann Behav Med* 50(5):715-726.
175. Schubert E & Randler C (2008) Association between chronotype and the constructs of the Three-Factor-Eating-Questionnaire. *Appetite* 51(3):501-505.

176. Paine SJ & Gander PH (2016) Differences in circadian phase and weekday/weekend sleep patterns in a sample of middle-aged morning types and evening types. *Chronobiol Int* 33(8):1009-1017.
177. Hisler GC, Phillips AL, & Krizan Z (2017) Individual Differences in Diurnal Preference and Time-of-Exercise Interact to Predict Exercise Frequency. *Ann Behav Med* 51(3):391-401.
178. Merikanto I, et al. (2012) Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int* 29(3):311-317.
179. Fabbian F, et al. (2016) Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int* 33(7):863-882.
180. Erren TC & Reiter RJ (2009) Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 46(3):245-247.
181. Garaulet M & Madrid JA (2009) Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 20(2):127-134.
182. Loos RJ (2012) Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26(2):211-226.
183. Hung CF, et al. (2015) A genetic risk score combining 32 SNPs is associated with body mass index and improves obesity prediction in people with major depressive disorder. *BMC Med* 13:86.
184. Casas-Agustench P, et al. (2014) Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. *J Acad Nutr Diet* 114(12):1954-1966.
185. Nettleton JA, et al. (2015) Gene x dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. *Hum Mol Genet* 24(16):4728-4738.
186. Papandonatos GD, et al. (2015) Genetic Predisposition to Weight Loss and Regain With Lifestyle Intervention: Analyses From the Diabetes Prevention Program and the Look AHEAD Randomized Controlled Trials. *Diabetes* 64(12):4312-4321.
187. Garaulet M, Ordovas JM, & Madrid JA (2010) The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 34(12):1667-1683.
188. Gomez-Abellan P, Hernandez-Morante JJ, Lujan JA, Madrid JA, & Garaulet M (2008) Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 32(1):121-128.
189. Shostak A, Meyer-Kovac J, & Oster H (2013) Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes* 62(7):2195-2203.
190. Solt LA, et al. (2012) Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. *Nature* 485(7396):62-68.
191. Wennman H, et al. (2015) Evening typology and morning tiredness associates with low leisure time physical activity and high sitting. *Chronobiology international* 32(8):1090-1100.
192. Depner CM, Stothard ER, & Wright KP, Jr. (2014) Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current diabetes reports* 14(7):507.
193. Konttinen H, et al. (2014) Morningness-eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: a population-based study. *Chronobiology international* 31(4):554-563.
194. Smith CE, Ordovas JM, Sanchez-Moreno C, Lee YC, & Garaulet M (2012) Apolipoprotein A-II polymorphism: relationships to behavioural and hormonal mediators of obesity. *Int J Obes (Lond)* 36(1):130-136.
195. Sanchez-Moreno C, et al. (2011) APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population. *The Journal of nutrition* 141(3):380-385.
196. Lax P, Zamora S, & Madrid JA (1998) Coupling effect of locomotor activity on the rat's circadian system. *The American journal of physiology* 275(2 Pt 2):R580-587.
197. Qi L, et al. (2004) Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. *Clinical genetics* 66(4):299-310.

198. Ruiz JR, *et al.* (2011) Preliminary findings on the role of PLIN1 polymorphisms on body composition and energy metabolism response to energy restriction in obese women. *The British journal of nutrition* 106(4):486-490.
199. Jang Y, *et al.* (2006) Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *Int J Obes (Lond)* 30(11):1601-1608.
200. Meirhaeghe A, *et al.* (2006) Study of the impact of perilipin polymorphisms in a French population. *Journal of negative results in biomedicine* 5:10.
201. Hu DS, *et al.* (2009) Perilipin gene 1237 T > C polymorphism is not associated with obesity risk in northern Chinese Han adults. *Biomedical and environmental sciences : BES* 22(5):442-447.
202. Corella D, *et al.* (2005) Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90(9):5121-5126.
203. Berger E, *et al.* (2015) Pathways commonly dysregulated in mouse and human obese adipose tissue: FAT/CD36 modulates differentiation and lipogenesis. *Adipocyte* 4(3):161-180.
204. Deram S, *et al.* (2008) Effects of perilipin (PLIN) gene variation on metabolic syndrome risk and weight loss in obese children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93(12):4933-4940.
205. Garaulet M & Gomez-Abellan P (2014) Timing of food intake and obesity: A novel association. *Physiology & behavior*.
206. Bandin C, *et al.* (2014) Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)*.
207. Qi L, *et al.* (2005) Intragenic linkage disequilibrium structure of the human perilipin gene (PLIN) and haplotype association with increased obesity risk in a multiethnic Asian population. *J Mol Med (Berl)* 83(6):448-456.
208. Qi L, *et al.* (2004) Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. *Obes Res* 12(11):1758-1765.
209. Kuroda H, *et al.* (2012) Meal frequency patterns determine the phase of mouse peripheral circadian clocks. *Scientific reports* 2:711.
210. Garaulet M & Madrid JA (2010) Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced drug delivery reviews* 62(9-10):967-978.
211. Corbalan MD, *et al.* (2009) Effectiveness of cognitive-behavioral therapy based on the Mediterranean diet for the treatment of obesity. *Nutrition* 25(7-8):861-869.
212. Corbalán MD, Morales E, Baraza JC, Canteras M, & Garaulet M (2009) Major barriers to weight loss in patients attending a Mediterranean diet-based behavioural therapy: the Garaulet method. *Revista Española de Obesidad* 7:144–154.
213. Blair AJ, Lewis VJ, & Booth DA (1990) Does emotional eating interfere with success in attempts at weight control? *Appetite* 15(2):151-157.
214. Elfhag K & Rossner S (2005) Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 6(1):67-85.
215. Karlsson J, *et al.* (1994) Predictors and effects of long-term dieting on mental well-being and weight loss in obese women. *Appetite* 23(1):15-26.
216. Lavery MA & Loewy JW (1993) Identifying predictive variables for long-term weight change after participation in a weight loss program. *J Am Diet Assoc* 93(9):1017-1024.
217. Sherwood NE, Jeffery RW, & Wing RR (1999) Binge status as a predictor of weight loss treatment outcome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 23(5):485-493.

218. Teixeira PJ, *et al.* (2010) Mediators of weight loss and weight loss maintenance in middle-aged women. *Obesity (Silver Spring)* 18(4):725-735.
219. López-Guimerà G, *et al.* (2014) CLOCK 3111 T/C SNP interacts with emotional eating behavior for weight-loss in a Mediterranean population. *PloS one* 9(6):e99152.
220. Konttinen H, *et al.* (2015) Appetitive traits as behavioural pathways in genetic susceptibility to obesity: a population-based cross-sectional study. *Scientific reports* 5:14726.
221. Westenhoefer J, Broeckmann P, Munch AK, & Pudel V (1994) Cognitive control of eating behaviour and the disinhibition effect. *Appetite* 23(1):27-41.
222. Rauscher G, Tropman Hawley S, & Earp JA (2005) *Baseline predictors of initiation vs. maintenance of regular mammography use among rural women* pp 822-830.
223. Angoa-Perez M, *et al.* (2012) Genetic depletion of brain 5HT reveals a common molecular pathway mediating compulsivity and impulsivity. *J Neurochem* 121(6):974-984.
224. Rothrock SG, *et al.* (1991) Plain abdominal radiography in the detection of acute medical and surgical disease in children: a retrospective analysis. *Pediatr Emerg Care* 7(5):281-285.
225. Jarrell H, *et al.* (2008) Polymorphisms in the serotonin reuptake transporter gene modify the consequences of social status on metabolic health in female rhesus monkeys. *Physiol Behav* 93(4-5):807-819.
226. Licinio J, Negrao AB, & Wong ML (2014) Plasma leptin concentrations are highly correlated to emotional states throughout the day. *Translational psychiatry* 4:e475.
227. Lopez-Guimera G, *et al.* (2014) CLOCK 3111 T/C SNP Interacts with Emotional Eating Behavior for Weight-Loss in a Mediterranean Population. *PloS one* 9(6):e99152.
228. Bandin C, *et al.* (2012) Differences in circadian rhythmicity in CLOCK 3111T/C genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position. *Int J Obes (Lond)*:1-7.
229. Defrancesco M, *et al.* (2013) Psychosocial state after bariatric surgery is associated with the serotonin-transporter promoter polymorphism. *Eat Weight Disord* 18(3):311-316.
230. Hansen OP & Hippe E (1974) Pernicious anemia. Patients with misleading Schilling and absence of macrocytic anemia. *Ugeskrift for laeger* 136(51):2859.
231. Sookoian S, *et al.* (2007) Short allele of serotonin transporter gene promoter is a risk factor for obesity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 15(2):271-276.
232. Yu JH, *et al.* (2015) Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100(4):1494-1502.
233. Lucassen EA, *et al.* (2013) Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PloS one* 8(3):e56519.
234. Osonoi Y, *et al.* (2014) Morningness-eveningness questionnaire score and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chronobiology international* 31(9):1017-1023.
235. Ruiz-Lozano T, *et al.* (2016) Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clinical Nutrition*.
236. Milagro FI, *et al.* (2012) CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA Methylation: Association with Obesity and Metabolic Syndrome Characteristics and Monounsaturated Fat Intake. *Chronobiology international* 29(9):1180-1194.
237. Samblas M, Milagro FI, Gomez-Abellan P, Martinez JA, & Garaulet M (2016) Methylation on the Circadian Gene BMAL1 Is Associated with the Effects of a Weight Loss Intervention on Serum Lipid Levels. *J Biol Rhythms*.

238. Knoop KT, *et al.* (2006) Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *European journal of clinical nutrition* 60(6):746-755.
239. Wennman H, *et al.* (2015) Evening typology and morning tiredness associates with low leisure time physical activity and high sitting. *Chronobiology International* 32(8):1090-1100.
240. Olds TS, Maher CA, & Matricciani L (2011) Sleep duration or bedtime? Exploring the relationship between sleep habits and weight status and activity patterns. *Sleep* 34(10):1299-1307.
241. Cole RJ, Smith JS, Alcala YC, Elliott JA, & Kripke DF (2002) Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms* 17(1):89-101.
242. Ancoli-Israel S, *et al.* (2003) The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 26(3):342-392.
243. Guilleminault C, *et al.* (1996) Development of circadian rhythmicity of temperature in full-term normal infants. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 26(1):21-29.
244. Corbalán-Tutau MD G-AP, Madrid JA, Canteras M, Ordovás JM and Garaulet M (In Press) Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clinical Nutrition*.
245. Corbalan-Tutau MD, *et al.* (2015) Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clin Nutr* 34(3):477-483.
246. Corbalan-Tutau MD, *et al.* (2011) Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiology international* 28(5):425-433.
247. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, & Madrid JA (2008) Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & behavior* 95(4):570-580.
248. Ebrahim S & Davey Smith G (2008) Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology? *Human genetics* 123(1):15-33.

ANEXOS

I. CARTAS DE ACEPTACIÓN DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS.

1. **Artículo 1:** “La hora de la comida predice la efectividad del tratamiento de pérdida de peso en los portadores del alelo común de *PERILIPINA1*: Estudio ONTIME (Obesidad, Nutrigenética, Tiempo, MEDiterráneo)”.

Asunto: Decision Letter--AJCN/2016/134528

Fecha: 30/06/2016, 19:46:22

De: ajcnsubmit@nutrition.org.

Para: garaulet@um.es

Manuscript Number: AJCN/2016/134528

Title: Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at *PERILIPINI*: the ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study.

Authors: Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee YC, Ordovás JM.

Dear Dr. Garaulet:

Your revised manuscript, listed above, has been re-evaluated by The American Journal of Clinical Nutrition and is approved for publication in The Journal. However, before the manuscript can be forwarded to the Journal's Production Office, several minor items must be corrected. These are shown at the end of this letter. Once we receive a final revision containing the necessary changes, the manuscript will be forwarded directly to The AJCN Production Office.

Sincerely,

David B Allison, Ph.D.
Associate Editor

Dennis M Bier, MD
Editor-in-Chief

The American Journal of Clinical Nutrition
USDA/ARS Children's Nutrition Research Center
Department of Pediatrics
Baylor College of Medicine
1100 Bates Street
Houston, TX 77030-2600

2. **Artículo 2:** “El polimorfismo del gen transportador de serotonina modula la capacidad para controlar la ingesta de alimentos: Efecto en la pérdida de peso”.

Dear Marta Garaulet,

Article ID: MNFR3005

Article DOI: 10.1002/mnfr.201700494

Internal Article ID: 14465051

Article: Serotonin-transporter promoter polymorphism modulates the ability to control food intake: effect on total weight loss

Journal: Molecular Nutrition & Food Research

Corresponding email address: garaulet@um.es

Congratulations, your final article is now published in an issue of the journal on Wiley Online Library.

Sincerely,

Wiley Author Services

3. **Artículo 3.** “El estilo de vida, y no el componente genético, es lo que condiciona el riesgo metabólico en los individuos de cronotipo nocturno”.

Asunto: Scientific Reports: Decision letter for SREP-17-31955A

Fecha: 30th November 17 05:45:38

De: scientificreports@nature.com

Para: garaulet@um.es

Manuscript Number: SREP-17-31955A

Title: Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes

Authors: Vera B, Dashti HS, Gómez-Abellán P, Hernández-Martínez AM, Esteban A, Scheer FAJL, Saxena R, Garaulet M.

Dear Prof Garaulet,

We are delighted to accept your manuscript entitled "Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes." for publication in Scientific Reports. Thank you for choosing to publish your work with us.

You should have just received another email from scirep.admin@nature.com with instructions for the next step, which is to complete your publication agreements. To continue with your publication agreements you will need to create a new account on this new system. Please complete these as soon as possible so we can start preparing your manuscript for publication. The agreements include the licence, which defines the terms of publication, and billing information for your Open Access article.

After we've prepared your paper for publication, you will receive a PDF proof for checking. At that point, please check the author list and affiliations to ensure that they are correct. For the main text, only errors that have been introduced during the production process or those that directly compromise the scientific integrity of the paper may be corrected at this stage. Please ensure that only one author

communicates with us and that only one set of corrections is returned. The corresponding (or nominated) author is responsible on behalf of all co-authors for the accuracy of all content, including spelling of names and current affiliations.

To ensure prompt publication, your proofs should be returned within two working days; please contact SciRep.Production@nature.com immediately if you wish to nominate a contributing author to receive the proofs on your behalf.

Acceptance of your manuscript is conditional on all authors' agreement with our publication policies (see <http://www.nature.com/srep/policies/index.html>). In particular, your manuscript must not be published elsewhere and there must be no announcement of this work to any media outlet until the publication date is confirmed. We will inform you by email as soon as your manuscript is scheduled for publication, which will be after we have received and approved your proof corrections. Advice about media relations is available from the Nature Research press office at press@nature.com.

Your article will be open for online commenting on the Scientific Reports website. You may use the report facility if you see any comments which you consider inappropriate, and of course, you can contribute to discussions yourself. If you wish to track comments on your article, please register for this service by visiting the 'Comments' section in the full text (HTML) version of your paper.

We look forward to publishing your article.

Best regards,
Yimin Zhu
Editorial Board Member
Scientific Reports

II. CUESTIONARIOS.

1. Cuestionario de comedor emocional.

¿ERES UN COMEDOR EMOCIONAL?

Si eres una persona emotiva de las que no puede ver una película de amor sin estallar en llanto; de las que la opinión de los amigos, la conversación con el jefe, los acontecimientos familiares o una discusión con la pareja, te hacen cambiar de humor dando un giro de 180° a tu quehacer diario, quizás también seas una persona emocional en tu alimentación.

El primer paso para descubrir hasta qué punto las emociones afectan tu comportamiento alimentario es tratar de conocer y entender tu relación con la comida. Piensa con qué frecuencia las siguientes preguntas son verdaderas para ti y contesta. Seguramente si analizas tus respuestas será más fácil conocer tus debilidades y tus fortalezas. Con las siguientes preguntas podrás analizar si esta indiferencia biológica es esencialmente emocional.

DESCUBRE SI ERES UN COMEDOR EMOCIONAL

I. ¿La báscula tiene un gran poder sobre ti? ¿es capaz de cambiar tu estado de humor?

Nunca A veces Generalmente Siempre

2. ¿Tienes antojos por ciertos alimentos específicos?

Nunca A veces Generalmente Siempre

3. ¿Te cuesta parar de comer alimentos dulces, especialmente chocolate?

Nunca A veces Generalmente Siempre

4. ¿Tienes problemas para controlar las cantidades de ciertos alimentos?

Nunca A veces Generalmente Siempre

5. ¿Comes cuando estás estresado, enfadado o aburrido?

Nunca A veces Generalmente Siempre

6. ¿Comes más de tus alimentos favoritos, y con más descontrol, cuando estás solo?

Nunca A veces Generalmente Siempre

7. ¿Te sientes culpable cuando tomas alimentos «prohibidos», es decir, aquellos que crees que no deberías, como los dulces o snacks?

Nunca A veces Generalmente Siempre

8. Por la noche, cuando llegas cansado de trabajar ¿es cuando más descontrol sientes en tu alimentación?

Nunca A veces Generalmente Siempre

9. Estás a dieta, y por alguna razón comes más de la cuenta, entonces piensas que no vale la pena y ¿comes de forma descontrolada aquellos alimentos que piensas que más te van a engordar?

Nunca A veces Generalmente Siempre

10. ¿Cuántas veces sientes que la comida te controla a ti en vez de tú a ella?

Nunca A veces Generalmente Siempre

Solución al test

¿Has contestado ya todas las preguntas? Ahora asigna:

Valor «0» = Nunca,

Valor«1» = A veces

Valor «2» = Generalmente

Valor «3» = Siempre

Suma los puntos y descubre si eres un comedor emocional.

Puntuación entre 0-5: Tus emociones influyen poco o nada en tu comportamiento alimentario. Si además en el test de indiferencia biológica también tus resultados te definían dentro del primer grupo, ya puedes decir que eres una persona con gran

estabilidad en lo que se refiere al comportamiento alimentario, y que seguramente comes cuando fisiológicamente sientes apetito, sin tener en cuenta los factores externos ni tus emociones.

Puntuación entre 5-10: Sigues siendo una persona poco emotiva respecto a tu alimentación. Es raro que soluciones tus problemas o tus nervios con la comida. Sin embargo, ya sientes que ciertos alimentos influyen sobre tu voluntad y que la comida, como decíamos al principio de este capítulo, es algo más que comida.

Puntuación entre 10-20: Tus respuestas indican que en cierta medida tus emociones influyen en tu alimentación. Los sentimientos y el estado de ánimo en algunos momentos de tu vida determinan cuánto y cómo comes. Aún así, aunque eres un comedor emocional, todavía la comida no controla tus acciones sino que sigues siendo tú quien domina tu alimentación. Te aconsejo que no te descuides y que trates de reconducir estas situaciones. Organízate, planifica lo que vas a comer, apunta cómo te sientes antes de cada comida, y después de una semana, analiza tu registro. Esto te ayudará a conocerte mejor, y a saber en qué situaciones estás más débil. Con un poquito de esfuerzo, en muy poco tiempo y si te lo propones, pasarás a ser del grupo 2.

Puntuación entre 20-30: Está claro que eres un comedor emocional. Si no te cuidas, la comida llegará a controlar tu vida. Tus sentimientos y emociones girarán constantemente alrededor de tu alimentación y, si no pones los medios, puedes llegar a sufrir algún tipo de desorden en el comportamiento alimentario que te puede llevar a enfermedades como la anorexia y la bulimia. De igual manera que se aconseja a las personas incluidas en el grupo anterior, pero ahora con mayor insistencia, registra diariamente lo que comes, la hora, y tu estado de ánimo. Si sufres algún ataque descontrolado, apúntalo también, escribe todo lo que has comido y cómo te sientes. Si esto te sucede dos o tres veces por semana durante los últimos tres meses, quizás debas buscar ayuda. Más vale tratar el problema a tiempo. La solución será más fácil y rápida.

2. Test de barreras para la pérdida de peso.

LISTA DE BARRERAS PARA PERDER PESO

Aquí abajo hay una lista de los problemas que se encuentran con más frecuencia a la hora de perder peso. Por favor, considera cuál (si hay alguno) te pasa a ti y pon una cruz en la columna correspondiente.

NO A VECES SÍ

Rellenar la libreta:

- ¿Lo escribes todo?
- ¿Mides las porciones?
- ¿Calculas las calorías opcionales?
- ¿Apuntas las flotantes?

Preguntas sobre pesarse y entrevistas semanales:

- ¿Te pesas una vez a la semana aquí?
- ¿Te pesas también en casa?
- ¿Vienes a las sesiones de grupo semanales?

Tus hábitos alimenticios durante el tratamiento:

- ¿Tomas legumbres tres veces por semana?
- ¿Tomas pescado 1 vez por semana?
- ¿Haces el desayuno completo?
- ¿Te saltas alguna comida?
- ¿Tiendes a picar entre comidas?
- ¿Hay días o momentos del día en los que tiendes a comer más? ¿cuándo son por la mañana, tarde o noche?
- ¿Tienes atracones (grandes o pequeños)?

El tamaño de tus porciones cuando no estas a dieta:

- ¿El tamaño de tus porciones es grande?
- ¿Compras alimentos en paquetes grandes? Chocolate, galletas, patatas, etc.
- ¿Repites plato?

-¿Te comes las sobras?

Tu elección de la comida y bebida cuando no estas a dieta:

-¿Sueles tomar alimentos ricos en grasa?

- ¿Tomas dulces?

-¿Tomas alcohol, cerveza, vino, etc.?

-¿Evitas algún tipo de comida?

Cómo comes:

-¿Eres una persona que come rápido?

-¿Comes en lugares que no son ni la cocina ni el comedor?

-¿Comes mientras ves la televisión?

-¿Comes conduciendo o realizando otras actividades?

-¿Te planificas lo que vas a comer?

-¿Comes directamente del paquete?

Otros obstáculos para perder peso:

-¿Has perdido tu motivación de perder peso?

-¿Tiendes a estresarte por la comida?¿ Y por la dieta?

-¿Tiendes a comer cuandoestás aburrido/a?

-¿Eres tan extremista que cuando no haces las cosas”perfectas” abandonas la dieta?

-¿Tienes otros obstáculos para perder peso

3. Cuestionario de matutinidad-vespertinidad.

VERSIÓN CASTELLANA DEL CUESTIONARIO DE MATUTINIDAD - VESPERTINIDAD DE HORNE Y OSTBERG

Instrucciones

- Antes de contestar a cada pregunta léala atentamente, por favor.
- Conteste a todas las preguntas.
- Conteste las preguntas consecutivamente una tras otra.
- Debe contestar cada pregunta independientemente de las demás. No vuelva atrás para verificar sus respuestas.
- Todas las preguntas contienen respuestas preestablecidas. En cada pregunta ponga una cruz al lado de una sola respuesta. Algunas preguntas muestran una escala, en este caso ponga una cruz en el lugar apropiado de la escala.
- Conteste con toda sinceridad. Tanto las respuestas como los resultados se mantendrán en estricta reserva.

Código: _____ Edad: _____

P1. Si sólo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te levantarías?

5. Entre las 5 y las 6:30 de la mañana.
4. El Entre las 6:30 y las 8.
3. Entre las 8 y las 9:30 de la mañana.
2. Entre las 9:30 y las 11 de la mañana.
1. Entre las 11 y las 12.

P2. Si solo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te acostarías?

5. Entre las 8 - 9 a.m.
4. Entre las 9 - 10 a.m.
3. Entre las 10:30 - 12:30 p.m.
2. Entre las 12:30-1:30 p.m.
1. Entre las 1:30 - 3 p.m.

P3. Para levantarte por la mañana a una hora específica. ¿Hasta qué punto necesitas que te avise el despertador?

4. No lo necesito.
3. Lo necesito poco.
2. Lo necesito bastante.
1. Lo necesito mucho.

P4. En circunstancias ambientales normales. ¿Qué tal te resulta levantarte por las mañanas?

1. Nada fácil.
2. No muy fácil.
3. Bastante fácil.
4. Muy fácil.

P5. Una vez levantado por las mañanas. ¿Qué tal te encuentras durante la primera media hora?

1. Nada alerta.
2. Poco alerta.
3. Bastante alerta.
4. Muy alerta.

P6. Una vez levantado por las mañanas. ¿Cómo es tu apetito durante la primera media hora?

1. Muy escaso.
2. Bastantes escaso.
3. Bastante bueno.
4. Muy bueno.

P7. Una vez levantado por las mañanas. ¿Qué tal te sientes durante la primera media hora?

1. Muy cansado.
2. Bastante cansado.
3. Bastante descansado.
4. Muy descansado.

P8. Cuando no tienes compromisos al día siguiente. ¿A qué hora te acuestas en relación con tu hora habitual?

4. Raramente o nunca más tarde.
3. Menos de 1 hora más tarde.
2. De 1 a 2 horas más tarde.
1. Más de 2 horas más tarde.

P9. Has decidido hacer un poco de ejercicio físico. Un amigo te propone hacerlo una hora dos veces por semana y según él la mejor hora sería de 7 a 8 de la mañana. ¿Cómo crees que te encontrarías?

4. Estaría en buena forma.
3. Estaría en una forma aceptable.
2. Me resultaría difícil.
1. Me resultaría muy difícil.

P10. ¿A qué hora de la noche te sientes cansado y como consecuencia necesitas dormir?

5. 13 Alas 8-9 p.m.
4. A las 9-10:30 p, m.
3. A las 10:30-12:30 p.m.
2. A las 1-2 a.m.

1. A las 2-3 *a.m.*

P11. Quieres estar en tu punto máximo de rendimiento para una prueba de dos horas que va a ser mentalmente agotadora. Siendo totalmente libre de planificar el día y pensando sólo en cuando te sentirías mejor. ¿Qué horario elegirías?

6. De 8 a 10 de la mañana.
4. De 11 de la mañana a la 1 de] mediodía.
2. De 3 a las 5 de la tarde.
1. De 7 de la tarde a 9 de la noche.

P12. Si te acostarías a las 11 de la noche. ¿Qué nivel de cansancio notarías?

0. Ningún cansancio.
2. Algún cansancio.
3. Bastante cansancio.
5. Mucho cansancio.

P13. Por algún motivo te has acostado varias horas más tarde de lo habitual, aunque al día siguiente no has de levantarte a ninguna hora en particular. ¿Cuándo crees que te despertarías?

4. A la hora habitual y ya no dormiría más.
3. A la hora habitual y luego dormiría.
2. A la hora habitual y volvería a dormirme.
1. Más tarde de lo habitual.

P14. Una noche tienes que permanecer despierto de 4 a 6 de la madrugada debido a una guardia nocturna. Sin tener ningún compromiso al día siguiente, ¿qué preferirías?

1. No acostarme hasta pasada la guardia.
2. Echar un sueño antes y dormir después.
3. Echar un buen sueño antes y un sueñecito después,
4. Hacer toda la dormida antes de la guardia.

P15. Tienes que hacer dos horas de trabajo físico pesado. Eres totalmente libre para planificarte el día. Pensando sólo en cuando te sentirías mejor, ¿qué horario escogerías?

4. De 8 a 10 de la mañana.
3. De 11 de la mañana a 1 del mediodía.
2. De 3 a 5 de la tarde.
1. De 7 de la tarde a 9 de la noche.

P16. Has decidido hacer ejercicio físico intenso. Un amigo te sugiere practicar una hora dos veces por semana de 10 a 11 de la noche. ¿Cómo crees que te sentaría?

1. Estaría en buena forma.
2. Estaría en una forma aceptable.
3. Me resultaría difícil,
4. Me resultaría muy difícil

P17. Imagínate que puedes escoger tu horario de trabajo. Supón que tu jornada es de CINCO horas (incluyendo los descansos) y que tu actividad es interesante y remunerada según tu rendimiento. ¿Qué CINCO HORAS CONSECUTIVAS seleccionarías?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	
										0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4

Considera la casilla marcada para escoger entre los siguientes rangos.

1. Entre las 12p.m. y las 4 a.m.
5. Entre las 3 a.m. y las 7 'a.m.
4. A las 7 a.m.
3. Entre las 8 a.m. y la 1 p.m.
2. Entre la 1 p.m. y las 5 p.m.
1. Entre las 5 p.m. y las 12 p.m.

P18. ¿A qué hora del día crees que alcanzas tu cota máxima de bienestar?

1. Entre las 12 p.m. y las 4 a.m.
5. Entre las 4 a.m. y las 7 a.m.
4. Entre las 7 a.m. y las 9 a.m.
3. Entre las 9 a.m. y las 4 p.m.
2. Entre las 4 p.m. y las 9 p.m.
1. Entre las 9 p.m. y las 12 p.m.

P19. Se habla de personas de tipo matutino y vespertino. ¿Cuál de estos tipos te consideras ser?

6. Un tipo claramente matutino.
4. Un tipo más matutino que vespertino.
2. Un tipo más vespertino que matutino.
1. Un tipo claramente vespertino.

Suma los puntos que figuran al lado de la casilla y consulta a qué carácter corresponde la puntuación total.

La puntuación obtenida ha sido: _____ puntos

<i>Puntuación</i>	<i>Carácter</i>
70-86	Matutinidad extrema
59-69	Matutinidad moderada
42-58	Indefinido
31-41	Vespertinidad moderada
Menos de 30	Vespertinidad extrema

4. Cuestionario internacional de actividad física.

Nombre y apellidos:

Código:

Fecha:

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** y **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hacen respirar algo más fuerte que lo normal.

PARTE 1: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON EL TRABAJO

La primera sección es relacionada con su trabajo. Esto incluye trabajos con salario, agrícola, trabajo voluntario, clases, y cualquier otra clase de trabajo no pagado que usted hizo fuera de su casa. No incluya trabajo no pagado que usted hizo en su casa, tal como limpiar la casa, trabajo en el jardín, mantenimiento general, y el cuidado de su familia. Estas actividades serán preguntadas en la parte 3.

1. ¿Tiene usted actualmente un trabajo o hace algún trabajo no pagado fuera de su casa?

- Sí
- No → *Pase a la PARTE 2: TRANSPORTE*

Las siguientes preguntas se refieren a todas las actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** como parte de su trabajo pagado o no pagado. Esto no incluye ir y venir del trabajo.

2. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, construcción pesada, o subir escaleras **como parte de su trabajo**? Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

_____ **días por semana**

- Ninguna actividad física vigorosa relacionada con el trabajo → *Pase a la pregunta 4*
- No sabe/No está seguro(a)

3. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le toma realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realiza como parte de su trabajo?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

4. Nuevamente, piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo Usted actividades físicas **moderadas como** cargar cosas ligeras **como parte de su trabajo**? Por favor no incluya caminar.

_____ **días por semana**

- No actividad física moderada relacionada con el trabajo → *Pase a la pregunta 6*

5. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le toma realizar actividades físicas **moderadas** en uno de esos días que las realiza como parte de su trabajo?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

6. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días **caminó** usted por lo menos 10 minutos continuos **como parte de su trabajo**? Por favor no incluya ninguna caminata que usted hizo para desplazarse de o a su trabajo.

_____ **días por semana**

- Ninguna caminata relacionada con trabajo → ***Pase a la PARTE 2: TRANSPORTE***

7. ¿Cuánto tiempo en total pasó generalmente **caminado** en uno de esos días como parte de su trabajo?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

PARTE 2: ACTIVIDAD FÍSICA RELACIONADA CON TRANSPORTE

Estas preguntas se refieren a la forma como usted se desplazó de un lugar a otro, incluyendo lugares como el trabajo, las tiendas, el cine, entre otros.

8. Durante **los últimos 7 días**, ¿Cuántos días **viajó usted en un vehículo de motor** como un tren, bus, automóvil, o tranvía?

_____ **días por semana**

- No viajó en vehículo de motor → ***Pase a la pregunta 10***

9. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **viajando** en un tren, bus, automóvil, tranvía u otra clase de vehículo de motor?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

Ahora piense únicamente acerca de **montar en bicicleta** o **caminatas** que usted hizo para desplazarse a o del trabajo, haciendo mandados, o para ir de un lugar a otro.

10. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **montó usted en bicicleta** por al menos 10 minutos continuos para **ir de un lugar a otro**?

_____ **días por semana**

- No montó en bicicleta de un sitio a otro → *Pase a la pregunta 12*

11. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **montando en bicicleta** de un lugar a otro?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

12. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos para ir **de un sitio a otro**?

_____ **días por semana**

- No caminatas de un sitio a otro → *Pase a la PARTE 3:TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA, Y CUIDADO DE LA FAMILIA*

13. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando** de un sitio a otro?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

PARTE 3: TRABAJO DE LA CASA, MANTENIMIENTO DE LA CASA, Y CUIDADO DE LA FAMILIA.

Esta sección se refiere a algunas actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** en y alrededor de su casa tal como como arreglo de la casa, jardinería, trabajo en el césped, trabajo general de mantenimiento, y el cuidado de su familia.

14. Piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** tal como levantar objetos pesados, cortar madera, palear nieve, o excavar **en el jardín o patio**?

_____ **días por semana**

- Ninguna actividad física vigorosa en el jardín o patio → *Pase a la pregunta 16*

15. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **vigorosas** en el jardín o patio?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

16. Nuevamente, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, barrer, lavar ventanas, y rastrillar **en el jardín o patio**?

_____ **días por semana**

- Ninguna actividad física moderada en el jardín o patio → *Pase a la pregunta 18*

17. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades

físicas **moderadas** en el jardín o patio?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

18. Una vez más, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, lavar ventanas, estregar pisos y barrer **dentro de su casa**?

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada dentro de la casa → *Pase a la PARTE 4:*

ACTIVIDADES FÍSICAS DE RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE

19. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** dentro de su casa?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

PARTE 4: ACTIVIDADES FÍSICAS DE RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE

Esta sección se refiere a todas aquellas actividades físicas que usted hizo en los **últimos 7 días** únicamente por recreación, deporte, ejercicio o placer. Por favor no incluya ninguna de las actividades que ya haya mencionado.

20. Sin contar cualquier caminata que ya haya usted mencionado, durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días **caminó** usted por lo menos 10 minutos continuos **en su tiempo libre**?

_____ **días por semana**

- Ninguna caminata en tiempo libre → *Pase a la pregunta 22*

21. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando** en su tiempo libre?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

22. Piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **vigorosas** tal como aeróbicos, correr, pedalear rápido en bicicleta, o nadar rápido en su **tiempo libre**?

_____ **días por semana**

- Ninguna actividad física vigorosa en tiempo libre → *Pase a la pregunta 24*

23. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **vigorosas** en su tiempo libre?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

- No sabe/No está seguro(a)

24. Nuevamente, piense únicamente acerca de esas actividades físicas que hizo por lo menos 10 minutos continuos. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como pedalear en bicicleta a paso regular, nadar a paso regular, jugar dobles de tenis, **en su tiempo libre**?

_____ **días por semana**

- Ninguna actividad física moderada en tiempo libre → *Pase a la PARTE 5: TIEMPO DEDICADO A ESTAR SENTADO(A)*

25. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas** en su tiempo libre?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

*“La normalidad es un camino pavimentado: es cómodo para caminar, pero nunca
crecerán flores en él”*

— *Vincent Van Gogh*

