



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Laura Isabel  
Sinisterra Loaiza

Tesis doctoral

DIABETES Y OBESIDAD:  
FACTORES DE RIESGO Y  
BIOMARCADORES  
PREDICTIVOS EN POBLACION  
GALLEGA

Lugo, 2023





TESIS DE DOCTORADO

DIABETES Y OBESIDAD:  
FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES  
PREDICTIVOS EN POBLACIÓN GALLEGA

Laura Isabel Sinisterra Loaiza

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INNOVACIÓN EN SEGURIDAD Y TECNOLOGÍAS ALIMENTARIAS

Lugo  
2023







## DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

### DIABETES Y OBESIDAD: FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN POBLACIÓN GALLEGA

Dña. Laura Isabel Sinisterra Loiza.

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

*En Lugo, 19 de Mayo de 2023*





## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR Y TUTOR DE LA TESIS

D. / Dña. Carlos Manuel Franco Abuín

En condición de: **Tutor/a y director/a**

Título de la tesis: **DIABETES Y OBESIDAD: FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN POBLACIÓN GALLEGA**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña Laura Isabel Sinisterra Loaiza, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Lugo, 27 de junio 2023







## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR Y TUTOR DE LA TESIS

D. / Dña. Beatriz Isabel Vázquez Belda

En condición de: **Tutor/a y director/a**

Título de la tesis: **DIABETES Y OBESIDAD: FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN POBLACIÓN GALLEGA**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña Laura Isabel Sinisterra Loaiza, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Lugo, 27 de junio 2023





*Para mi mami Eufro,  
porque por ella sé que existe un amor incondicional  
¿Con o Sin?*



## ABREVIATURAS

<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes
<b>ADO</b>	Administración Oral
<b>AGCC</b>	Ácidos Grasos de Cadena Corta
<b>AGL</b>	Ácidos Grasos Libres
<b>ASV</b>	Variante de Secuencia de Amplicón (del inglés <i>Amplicon Sequence Variant</i> )
<b>ATP</b>	Adenosín Trifosfato
<b>CCAA</b>	Comunidad Autónoma
<b>DMT1</b>	Diabetes Mellitus Tipo 1
<b>DMT2</b>	Diabetes Mellitus Tipo 2
<b>EAP</b>	Enfermedad Arterial Periférica
<b>EC</b>	Enfermedad Coronaria
<b>ECV</b>	Enfermedad Cerebro Vascular
<b>EFSA</b>	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (del inglés <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FEDE</b>	Federación Española de Diabetes
<b>FID</b>	Federación Internacional de Diabetes
<b>FPG</b>	Glucosa plasmática en Ayuno (del inglés <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>FESNAD</b>	Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética
<b>GAA</b>	Glucosa Alterada en Ayuno
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina Glicosilada
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad (del inglés <i>High Density Lipoprotein</i> )
<b>IENVA</b>	Centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad (del inglés <i>Low Density Lipoprotein</i> )

<b>MODY</b>	Diabetes Juvenil con Comienzo Tardío (del inglés <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> )
<b>MI</b>	Microbiota Intestinal
<b>PTOG</b>	Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>RD</b>	Retinopatía Diabética
<b>RER</b>	Retículo Endoplasmático Rugoso
<b>RI</b>	Resistencia a la Insulina
<b>SEEDO</b>	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
<b>SENC</b>	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
<b>TGA</b>	Tolerancia a la Glucosa Alterada
<b>TZD</b>	Tiazolidinedionas
<b>VCT</b>	Valor Calórico Total

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1 DIABETES MELLITUS</b>	<b>1</b>
1.1.1. Definición	1
1.1.2. Clasificación	1
1.1.3. Sintomatología	2
1.1.4. Diagnóstico	3
1.1.4.1. Glucosa Plasmática en Ayunas (FPG)	3
1.1.4.2. Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa de dos horas (PTOG)	3
1.1.4.3. Prueba de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1C):	3
<b>1.2. PREDIABETES: RIESGO ELEVADO PARA DMT2</b>	<b>4</b>
1.2.1. Definición	4
1.2.2. Diagnóstico	4
1.2.3. Factores asociados a la prediabetes	5
<b>1.3. OBESIDAD Y RIESGO DE DMT2</b>	<b>5</b>
<b>1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA DMT2</b>	<b>6</b>
1.4.1. Síntesis y secreción de insulina	6
1.4.2. Fisiopatología de la DMT2	8
<b>1.5. TRATAMIENTOS PARA EL MANEJO DE LA DMT2</b>	<b>10</b>
<b>1.6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DMT2</b>	<b>11</b>
1.6.1. Factores modificables	11
1.6.1.1. Sobrepeso y Obesidad	11
1.6.1.2. Síndrome Metabólico (SM)	12
1.6.1.3. Inactividad física o sedentarismo	12
1.6.2. Factores no modificables	15
<b>1.7. COMPLICACIONES DE LA DMT 2</b>	<b>16</b>
1.7.1. Complicaciones Macrovasculares	16
1.7.1.1. Enfermedad Coronaria (EC)	17
1.7.1.2. Enfermedad Cerebrovascular (ECV)	17
1.7.2. Complicaciones Microvasculares	18
1.7.2.1. Retinopatía Diabética (RD)	18
1.7.2.2. Nefropatía Diabética	18
1.7.3. Úlceras crónicas/Pie diabético	18

<b>1.8. EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>19</b>
1.8.1. Situación global de la DMT2 .....	19
1.8.2. Situación global de la obesidad.....	20
1.8.3. Situación en España .....	20
1.8.3.1. Coste sanitario de la DMT2 en España .....	22
<b>1.9. MICROBIOTA INTESTINAL.....</b>	<b>24</b>
1.9.1. Composición y Función .....	24
1.9.2 Estructura y función de la barrera intestinal.....	25
1.9.3. Factores que Afectan la Microbiota Intestinal. ....	27
1.9.4. Microbiota intestinal y obesidad .....	28
1.9.5. Microbiota intestinal y DMT2.....	29
1.9.6. Opciones para modular la MI en estado de DMT2 .....	30
1.9.6.1. Dieta .....	30
1.9.6.2. Probióticos y Prebióticos.....	30
1.9.6.3. Trasplante de Microbiota Fecal.....	31
1.9.6.4. Fármacos .....	31
<b>1.10. INFLUENCIA DE LA GENÉTICA.....</b>	<b>31</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. RECLUTAMIENTO DE VOLUNTARIOS.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2. PROTOCOLO DE RECLUTAMIENTO.....</b>	<b>37</b>
<b>3.3. PARÁMETROS ANALIZADOS .....</b>	<b>38</b>
3.3.1. Encuesta FINDRISC .....	38
3.3.2. Antropometría .....	38
3.3.3. Análisis Bioquímicos .....	39
3.3.4. Variantes Genéticas DMT2.....	41
3.3.5. Variantes Genéticas Obesidad.....	41
3.3.6. Registro Nutricional de 72 horas.....	42
3.3.7. Análisis Microbiota Intestinal (Región 16s) .....	43
3.3.8. Cuantificación relativa de Micobioma (Región 18s) .....	45
<b>3.4. TOMA DE MUESTRAS .....</b>	<b>46</b>
3.4.1. Toma de muestra sanguínea .....	46
3.4.2. Toma de muestra fecal .....	47
<b>3.5. EXTRACCIÓN DE ADN.....</b>	<b>47</b>

3.5.1. Extracción de ADN sanguíneo .....	47
3.5.2. Extracción de ADN bacteriano .....	48
3.5.3. Cuantificación de ADN .....	50
<b>3.6. PARÁMETROS COMPLEMENTARIOS.....</b>	<b>50</b>
3.6.1. Determinación de Resistencia a la Insulina.....	50
3.6.2. Determinación de Síndrome Metabólico.....	50
3.6.3. Índices Aterogénicos .....	51
3.6.2.1 Relación cLDL/cHDL .....	51
3.6.2.2 Relación colesterol total/cHDL .....	51
3.6.2.2 Relación triglicéridos/cHDL .....	51
3.6.4. Relación Cintura/Cadera (RCC).....	51
3.6.5. Relación Cintura/Talla (ICT) .....	52
3.6.6. Porcentaje de Grasa Corporal (%GC) .....	52
3.6.7. Perímetro de Cintura (PC).....	52
<b>3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS .....</b>	<b>52</b>
<b>3.8. ANÁLISIS BIOINFORMÁTICOS .....</b>	<b>53</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1. ENCUESTA FINDRISC .....</b>	<b>57</b>
<b>4.2. COMPOSICIÓN ANTROPOMÉTRICA.....</b>	<b>60</b>
<b>4.3. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS .....</b>	<b>65</b>
4.3.1. Perfil glucémico .....	65
4.3.2. Perfil lipídico.....	70
4.3.3. Relación de índices aterogénicos y resistencia a la insulina .....	73
<b>4.4. VARIANTES GENÉTICAS .....</b>	<b>75</b>
4.4.1. Variantes genética y DMT2 .....	75
4.4.2. Variantes genéticas y obesidad .....	77
4.4.3. Razón de probabilidad de variables genéticas.....	81
4.4.4. Puntuación de riesgo genético para obesidad y DMT2.....	86
4.4.5. Asociación del riesgo genético con parámetros clínicos.....	91
<b>4.5. ANÁLISIS NUTRICIONAL DE LOS PARTICIPANTES .....</b>	<b>93</b>
<b>4.6. ANÁLISIS DE MICROBIOTA INTESTINAL .....</b>	<b>102</b>
4.6.1. Análisis en función de la alteración de la glucosa. ....	103
4.6.2. Análisis en función del IMC y alteración de glucosa.....	104
4.6.3. Análisis en función del IMC y síndrome metabólico.....	108

<b>4.7. CUANTIFICACIÓN RELATIVA DEL MICROBIOMA INTESTINAL .....</b>	<b>114</b>
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>117</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>121</b>
<b>7. MATERIAL COMPLEMENTARIO .....</b>	<b>164</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>174</b>
ANEXO I: Declaración de Conflicto de Interés .....	174
ANEXO II: Aprobación Comité Ético.....	175
ANEXO III: Hoja de Información al participante adulto en un estudio de investigación	1758
ANEXO IV: Documento de Consentimiento Informado para la participación en un estudio de investigación .....	181
ANEXO V: Test FINDRISC .....	182
ANEXO VI: Informe de Antropometría .....	183
ANEXO VII: Informe análisis Bioquímicos (BIOMIG) .....	184
ANEXO VIII: Informe análisis Genética (PATIA) .....	185
ANEXO IX: Plantilla Encuesta Nutricional 72 horas .....	187

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Signos y síntomas del desarrollo de diabetes mellitus .....	2
Figura 1.2. Esquema de la síntesis y liberación de la insulina en la célula beta pancreática .....	7
Figura 1.3. Mecanismo de transporte de glucosa a través de la membrana plasmática .....	8
Figura 1.4. Mecanismo de captación de glucosa por parte de células musculares o células de adiposas en personas sanas y personas con diabetes mellitus tipo 2 .....	9
Figura 1.5. Algoritmo de tratamiento de hiperglucemias en DMT2 .....	10
Figura 1.6. Parámetros claves para el diagnóstico de síndrome metabólico. ....	12
Figura 1.7. Perfil geográfico del número de personas adultas con diabetes en el 2021 y estimación para el 2045. ....	19
Figura 1.8. Tasa de mortalidad prematura por diabetes mellitus, ajustada por edad, por 100000 habitantes en 2020 según comunidades autónomas de España .....	24
Figura 1.9. Composición de bacterias según el tramo del tubo digestivo .....	25
Figura 1.10. Composición de la barrera intestinal.....	27
Figura 1.11. Variantes genéticas implicadas en el desarrollo de la Diabetes Mellitus Tipo 2. ....	32
Figura 3.1. Mapa de distribución de voluntarios que participaron durante el reclutamiento. ....	36
Figura 3.2. Secuencia lineal de los segmentos analizados de la presente tesis doctoral .....	37
Figura 3.3. Resumen del protocolo para el análisis de glucosa plasmática en sangre.....	39
Figura 3.4. Flujo de trabajo para la preparación de librerías y de análisis por secuenciación masiva.....	45
Figura 3.5. Flujo de trabajo para los ensayos de q-PCR de cuantificación relativa del Micobioma.....	46
Figura 3.6. Protocolo para toma de muestra y prueba de tolerancia a la glucosa.....	47
Figura 3.7. Flujo de trabajo para extracción de ADN según kit comercial PureLink Genomic .....	48
Figura 3.8. Flujo de trabajo de extracción de ADN en muestras de heces según kit comercial Dneasy Powersoil kit .....	49
Figura 3.9. Flujo de trabajo para cuantificación de muestras de ADN .....	50
Figura 4.1. Distribución de punto escala FINDRISC de los participantes encuestados (n=397) .....	58
Figura 4.2. Relación entre perímetro e índice de masa corporal según el género .....	64
Figura 4.3. Distribución de frecuencia para el modelo HOMA.1R diferenciado por grupos de índice de masa corporal. ....	69
Figura 4.4. Comparación entre el perfil lipídico y categoría de glucosa .....	73
Figura 4.5. Representación gráfica de la ración de probabilidad (odds ratio) de los SNPs entre los voluntarios normopeso y obesos normoglucémicos. ....	82

Figura 4.6. Representación gráfica de la ración de probabilidad (O.R) de los SNPs entre los voluntarios normopeso y obesos con glucosa alterada.....	83
Figura 4.7. Genes característicos de cada una de las variables analizadas en el panel de obesidad con relación de probabilidad $\geq 1$ .....	86
Figura 4.8. Gráfica de caja de bigotes con las puntuaciones de riesgo genético par obesidad con la fórmula de 38 y 33 SNPs .....	87
Figura 4.9. Gráfica de caja de bigotes con las puntuaciones de riesgo genético para DMT2 con la fórmula de PATIA .....	88
Figura 4.10. Curva ROC elaborada con las puntuaciones de riesgo genético para obesidad...	90
Figura 4.11. Curva ROC elaborada con las puntuaciones riesgo genético para diabetes.....	91
Figura 4.12 Relación entre puntuación de riesgo genético de obesidad y parámetros clínicos	92
Figura 4.13 Relación entre puntuación de riesgo genético de obesidad y porcentaje de grasas corporal.....	93
Figura 4.14. Diferencia de abundancia de bacterias entre voluntarios control, prediabetes y diabetes tipo 2.....	104
Figura 4.15 Análisis de $\alpha$ -diversidad (Índice de Shannon) en función del índice de masa corporal y el estado de glucosa de los participantes.....	105
Figura 4.16. Abundancia relativa de bacterias entre los grupos de estudio en función del IMC y estado de la glucosa .....	105
Figura 4.17. Diferencia de abundancia de bacterias a nivel de género según el índice de masa corporal y estado de glucosa de los participantes.....	106
Figura 4.18. Diferencias de abundancia a nivel de especie según el índice de masa corporal y estado de glucosa de los participantes .....	108
Figura 4.19 Abundancia de $\alpha$ -diversidad (Índice de Shannon) en función del índice de masa corporal y condición de síndrome metabólico de los participantes.....	109
Figura 4.20. Abundancia relativa de bacterias entre los grupos de estudio según el IMC y condición de SM.....	109
Figura 4.21 Diferencias de abundancia de bacterias a nivel de género entre voluntarios según su índice de masa corporal y síndrome metabólico .....	112
Figura 4.22. Diferencias de abundancia de bacterias a nivel de especies entre voluntarios según su índice de masa corporal y síndrome metabólico.....	113
Figura 4.23. Diagrama de cajas para la relación entre el valor de la glucosa en sangre y cuantificación relativa por PCR.....	115
Figura 4.24. Diagrama de cajas para la relación entre obesos normoglucémicos y obesos con glucosa alterada y la relación de exposición .....	115

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Criterios para el diagnóstico de diabetes según glucosa plasmática en sangre .....	3
Tabla 1.2. Criterios de diagnóstico de diabetes según prueba de tolerancia a la glucosa .....	3
Tabla 1.3. Criterios de diagnóstico según la prueba de la hemoglobina glicosilada. ....	4
Tabla 1.4. Estimación por regiones de diabetes en población adulta entre 20 – 79 años. Comparativa entre 2021 y 2045.....	20
Tabla 1.5. Porcentaje de retinopatía diabética y cifras de amputaciones de miembros inferiores en algunas CCAA de España.....	23
Tabla 3.1. Puntuación FINDRISC para clasificación de personas según el riesgo de desarrollo de DMT2 .....	38
Tabla 3.2. Clasificación índice de masa corporal según la Sociedad Española de Obesidad ..	38
Tabla 3.3. Criterios de clasificación para presión arterial según la Asociación Americana del Corazón.....	39
Tabla 3.4. Valores de clasificación para glucosa en ayuno según la Asociación Americana de Diabetes .....	40
Tabla 3.5. Valores óptimos para perfil lipídico e insulina basal .....	40
Tabla 3.6. Valores de clasificación de la hemoglobina glicosilada.....	41
Tabla 3.7. Puntuación de riesgo genético de diabetes según PATIA .....	41
Tabla 3.8. Fases y condiciones utilizadas para los ensayos de q-PCR para cuantificación relativa .....	46
Tabla 3.9. Valores para clasificación de la resistencia a la insulina mediante HOMA-IR .....	50
Tabla 3.10. Calificación para índice de Castelli .....	51
Tabla 3.11. Clasificación para relación cintura cadera.....	52
Tabla 3.12. Clasificación para relación cintura talla (altura) .....	52
Tabla 3.13. Clasificación para el porcentaje de grasa corporal .....	52
Tabla 3.14. Clasificación para el perímetro de cintura (población europea).....	52
Tabla 4.1. Frecuencia de resultados en la escala FINDRISC .....	59
Tabla 4.2. Características generales de la población estudiada.....	61
Tabla 4.4. Características bioquímicas de los voluntarios (n=102).....	66
Tabla 4.6. Perfil lipídico e índices aterogénicos de los sujetos sometidos a estudio.....	71
Tabla 4.7. Índices aterogénicos de la población sujeta a estudio .....	74
Tabla 4.8. Frecuencia del alelo de riesgo y de no riesgo para cada uno de los genes incluidos en el panel de PATIA .....	77
Tabla 4.9. Frecuencia del alelo de riesgo y de no riesgo para cada uno de los genes incluidos en el panel de obesidad.....	78

Tabla 4.10. Indicadores antropométricos y valores de glucemia basal en ayuno.....	91
Tabla 4.11 Calidad de la dieta de los participantes: adecuación a los objetivos nutricionales para la población española (n=108). Perfil calórico, perfil lipídico y otros. ....	95
Tabla 4.12 Ingesta de macronutrientes y adecuación a las directrices nutricionales y porcentajes de sujetos según si índice de masa corporal. ....	99
Tabla 4.13. Ingesta recomendada de referencia (IDR) y niveles máximos de ingesta admisible para micronutrientes según el sexo.....	100
Tabla 4.14. Ingesta de micronutrientes y adecuación a las directrices nutricionales y porcentajes de sujetos con normopeso, sobrepeso u obesidad. ....	101

## **TABLAS DE MATERIAL COMPLEMENTARIO**

Tabla 1. Variantes genéticas relacionadas con el desarrollo de diabetes analizadas por el grupo PATIA .....	164
Tabla 2. Polimorfismo de nucleótido único asociados a obesidad. Rasgos a los que está asociado, número de sujetos estudiados y valor <i>p</i> de asociación a la obesidad. ....	166
Tabla 3. Cálculo de OR y valor <i>p</i> entre población Normopeso y Obesa – Normal y población Normopeso y Obesa con glucosa alterada.....	170
Tabla 4. Adecuación a los objetivos nutricionales de la población española. Perfil calórico, perfil lipídico y otros en función del sexo. ....	171
Tabla 5. Adecuación a los objetivos nutricionales de la población española. Micronutrientes (vitaminas y minerales) en función del sexo. ....	172

## RESUMEN

En las últimas décadas el rápido incremento de la prevalencia de obesidad y diabetes es considerado como una pandemia a nivel mundial. No lejos de esa realidad, la Comunidad Autónoma de Galicia presenta una de las tasas de obesidad más altas en España. El exceso de grasa abdominal habitual en la obesidad puede incrementar el riesgo en el desarrollo de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y/o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). La predicción temprana y las consiguientes actividades de prevención son una de las formas más efectivas para controlar la carga económica sanitaria y la mortalidad de estas enfermedades no transmisibles. Por tanto, el objetivo de la presente tesis doctoral se centra en el estudio de los factores de riesgo y la identificación de posibles biomarcadores predictivos para el diagnóstico temprano de obesidad y DMT2 en la población adulta gallega.

Este estudio se efectuó sobre 397 individuos que cumplían con los criterios de reclutamiento. Se llevó a cabo un abordaje multifactorial sanitario en el que se recogieron datos sobre antecedentes familiares, historial clínico, hábitos nutricionales y se realizó la encuesta FINDRISC. También se realizaron mediciones antropométricas, tensión arterial y pruebas bioquímicas y registro nutricional de un recordatorio de 72 horas de cada participante. Por otra parte, se llevó a cabo un estudio genético, en sangre recogida en ayunas, en el que se evaluaron 64 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) implicados en el desarrollo de obesidad y 16 polimorfismos implicados en el desarrollo de DMT2. Al igual que se realizó un estudio metagenómico secuenciándose la región 16S y cuantificación de la región 18S de ADN de heces, para identificar taxonómicamente la población microbiana intestinal de participantes gallegos.

Los resultados obtenidos indican que el 35,5% de la población gallega presenta riesgo moderado/alto para el desarrollo de DMT2 según el test FINDRISC y que el 70,5% de la población sujeta a estudio presentaban un exceso de masa grasa en su composición corporal. Los resultados del abordaje multifactorial sanitario realizado reveló que el 23,5% de los individuos presentaban prediabetes y el 5,8% evidenciaban que padecían DMT2 pero aún no habían sido diagnosticados. En cuanto al análisis genético, 33 SNPs mostraron relación positiva entre la población estudiada en condiciones de obesidad y con valores de glucosa alterada, siendo las variantes rs1443512 del gen *HOXC13* y rs9491696 del gen *RSPO3*, las que muestran mayor relación con dichas condiciones. En cuanto a la genética de DMT2 los SNPs rs2237897 del gen *KCNQ1* y el SNP rs1801282 del *PPARG* son con diferencia los que presentan mayor frecuencia en el alelo de riesgo. A vista de los resultados, dichas variantes de los genes de obesidad y DMT2 podrían ser tenidos en cuenta como posibles biomarcadores predictivos en la población gallega. La evaluación nutricional de los voluntarios también refleja alto consumo de proteínas y lípidos y bajo de carbohidratos, además de deficiencia generalizada en casi todos los micronutrientes, a excepción del alto consumo de sodio, resultados que concuerdan con el actual patrón dietético occidental que se aleja claramente de la Dieta Atlántica y/o Mediterránea. Entre los resultados de la microbiota intestinal estudiada, se ha encontrado que los géneros *Blautia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter*, *Eubacterium halii* group y *Ruminococcus gnavreaii* group se relaciona con la prediabetes independientemente del IMC; los géneros *Lachnospira* y *Roseburia* en cambio se asocian a la salud intestinal de huéspedes normopeso, mientras que *Ruminococcus gnavus* group se asoció a la población obesa con valores de glucosa normal. En cuanto a la población obesa con síndrome metabólico se asoció a al género *Balutia* y la especie *Parabacteroides merdae* a la obesidad en ausencia de síndrome metabólico.

Este trabajo pone de manifiesto la necesidad de realizar un abordaje multifactorial para determinar los valores de la población que predicen de forma precoz el desarrollo de obesidad y DMT2, lo que es la base fundamental para asegurar una mayor efectividad al aplicar de forma temprana las estrategias de prevención contra estas enfermedades no transmisibles crónicas.

Palabras clave: obesidad, diabetes, riesgo genético, microbioma, biomarcador.

## RESUMO

Nas últimas décadas o rápido incremento da prevalencia de obesidade e diabetes é considerado como unha pandemia a nivel mundial. Non lonxe desa realidade, a Comunidade Autónoma de Galicia presenta unha das taxas de obesidade máis altas en España. O exceso de graxa abdominal habitual na obesidade pode incrementar o risco no desenvolvemento de síndrome metabólica, enfermidades cardiovasculares e/o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). A predición temperá e as consecuentes actividades de prevención son unha das formas máis efectivas para controlar a carga económica sanitaria e a mortalidade destas enfermidades non transmisibles. Por tanto, o obxectivo da presente tese de doutoramento céntrase no estudo dos factores de risco e a identificación de posibles biomarcadores predictivos para o diagnóstico temperán de obesidade e DMT2 na poboación adulta galega.

Este estudo efectuouse sobre 397 individuos que cumprían cos criterios de recrutamento. levou a cabo unha abordaxe multifactorial sanitaria no que se recolleron datos sobre antecedentes familiares, historial clínico, hábitos nutricionais e realizouse a enquisa FINDRISC. Tamén se realizaron medicións antropométricas, tensión arterial e probas bioquímicas e rexistro nutricional dun recordatorio de 72 horas de cada participante. Por outra banda, levouse a cabo un estudo xenético, en sangue recollido en xaxún, no que se avaliaron 64 polimorfismos dun só nucleótido (SNPs) implicados no desenvolvemento de obesidade e 16 polimorfismos implicados no desenvolvemento de DMT2. Do mesmo xeito que se realizou un estudo metagenómico secuenciándose a rexión 16S e cuantificación da rexión 18S de ADN de feces, para identificar taxonómicamente a poboación microbiana intestinal de participantes galegos.

Os resultados obtidos indican que o 35,5% da poboación galega presenta risco moderado/alto para o desenvolvemento de DMT2 segundo o test FINDRISC e que o 70,5% da poboación suxeita a estudo presentaban un exceso de masa graxa na súa composición corporal. Os resultados da abordaxe multifactorial sanitaria realizado revelou que o 23,5% dos individuos presentaban prediabetes e o 5,8% evidenciaban que padecían DMT2 pero aínda non foran diagnosticados. En canto á análise xenética, 33 SNPs mostraron relación positiva entre a poboación estudada en condicións de obesidade e con valores de glicosa alterada, sendo as variantes rs1443512 do xene HOXC13 e rs9491696 do xene RSPO3, as que mostran maior relación coas devanditas condicións. En canto á xenética de DMT2 os SNPs rs2237897 do xene KCNQ1 e o SNP rs1801282 do PPARG son con diferenza os que presentan maior frecuencia no alelo de risco. A vista dos resultados, ditas variantes dos xenes de obesidade e DMT2 poderían ser tidos en conta como posibles biomarcadores predictivos na poboación galega. A avaliación nutricional dos voluntarios tamén reflicte alto consumo de proteínas e lípidos e baixo de carbohidratos, ademais de deficiencia xeneralizada en case todos os micronutrientes, a excepción do alto consumo de socio, resultados que concordan co actual patrón dietético occidental que se afasta claramente da Dieta Atlántica e/o Mediterránea. Entre os resultados da microbiota intestinal estudada, atopouse que os xéneros Blautia, Dorea, Fusicatenibacter, Eubacterium halii group e Ruminococcus gauvreauii group relaciónase coa prediabetes independentemente do IMC; os xéneros Lachnospira e Roseburia en cambio asócianse á saúde intestinal de hóspedes normopeso, mentres que Ruminococcus gnavus group asociouse á

poboación obesa con valores de glicosa normal. En canto á poboación obesa con síndrome metabólico asociouse á o género *Balutia* e a especie *Parabacteroides merdae* á obesidade en ausencia de síndrome metabólica.

Este traballo pon de manifesto a necesidade de realizar unha abordaxe multifactorial para determinar os valores da poboación que predín de forma precoz o desenvolvemento de obesidade e DMT2, o que é a base fundamental para asegurar unha maior efectividade ao aplicar de forma temperá as estratexias de prevención contra estas enfermidades non transmisibles crónicas.

Palabras chave: obesidade, diabetes, risco xenético, microbioma, biomarcador



## SUMMARY

In recent decades, the rapid increase in the prevalence of obesity and diabetes is considered a worldwide pandemic. Not far from this reality, the Autonomous Community of Galicia has one of the highest obesity rates in Spain. The excess in abdominal fat, common in obesity, can increase the risk of developing metabolic syndrome, cardiovascular disease and/or type 2 diabetes mellitus (T2DM). Early prediction and consequent prevention are one of the most effective ways to control the amount of health burden and mortality of these non-communicable diseases. Therefore, the aim of this PhD thesis focuses on the study of risk factors and the identification of possible predictive biomarkers for the early diagnosis of obesity and T2DM in the Galician adult population.

This study was conducted on 397 individuals who met the recruitment criteria. A multifactorial health approach was carried out in which data on family history, clinical history, nutritional habits and the FINDRISC survey were collected. Anthropometric measurements, blood pressure and biochemical tests and nutritional record of a 72-hour reminder of each participant were also performed. In addition, a genetic study was carried out in fasting blood, in which 64 single nucleotide polymorphisms (SNPs) implicated in the development of obesity and 16 polymorphisms implicated in the development of T2DM were evaluated. A metagenomic study was also carried out, sequencing the 16S region and quantifying the 18S region of stool DNA to taxonomically identify the intestinal microbial population of Galician participants.

The results obtained indicate that 35.5% of the Galician population is at moderate/high risk of developing T2DM according to the FINDRISC test and that 70.5% of the study population had excess fat mass in their body composition. The results of the multifactorial health care approach revealed that 23.5% of the individuals had pre-diabetes and 5.8% showed evidence of T2DM but had not yet been diagnosed. As for the genetic analysis, 33 SNPs showed a positive relationship between the population studied in conditions of obesity and altered glucose values, with the variants rs1443512 of the *HOXC13* gene and rs9491696 of the *RSPO3* genes showing the strongest relationship with these conditions. As for the genetics of DMT2, the SNPs rs2237897 of the *KCNQ1* gene and the SNP rs1801282 of *PPARG* are by far the most frequent in the risk allele. In view of the results, these variants of the obesity and T2DM genes could be taken into account as possible predictive biomarkers in the Galician population. The nutritional assessment of the volunteers also reflects high protein and lipid intake and low carbohydrate intake, as well as generalised deficiency in almost all micronutrients, with the exception of the high intake of partner, results that are consistent with the current Western dietary pattern that clearly departs from the Atlantic and/or Mediterranean Diet. Among the gut microbiota studied, the *Blautia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter*, *Eubacterium* whole group and *Ruminococcus gauvreauii* group were found to be associated with prediabetes regardless of BMI; The *Lachnospira* and *Roseburia* genera were associated with gut health in normal-weight hosts, while the *Ruminococcus gnavus* group was associated with the obese population with normal glucose values. The obese population with metabolic syndrome was associated with the *Blautia* genus and the *Parabacteroides merdae* species with obesity in the absence of metabolic syndrome.

This work highlights the need for a multifactorial approach to determine the population values that are early predictors of the development of obesity and T2DM, which is the fundamental

basis for ensuring greater effectiveness in the early implementation of prevention strategies against these chronic non-communicable diseases.

Keywords: obesity, diabetes, genetic risk, microbiome, biomarker.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 DIABETES MELLITUS

### 1.1.1. Definición

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por presentar concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglucemia). La DM se diagnostica cuando el organismo deja de producir, no produce suficiente cantidad o no logra utilizar de forma eficaz una hormona llamada insulina (FID, 2019).

La insulina es producida por el páncreas como respuesta a la presencia de la glucosa en sangre y su función principal es introducir la glucosa en las células para que pueda ser utilizada como fuente de energía. La anomalía en el funcionamiento de la insulina produce irregularidades metabólicas en hidratos de carbono y lípidos, lo que conlleva una hiperglucemia crónica, estado característico de las personas con diabetes mellitus (Galtier, 2010).

### 1.1.2. Clasificación

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la diabetes se puede clasificar en diferentes tipos (ADA, 2021):

\* Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), causada por la destrucción autoinmune de las células beta ( $\beta$ ) del páncreas, que generalmente conducen a una deficiencia absoluta de insulina. En algunos casos las células  $\beta$  producen una cantidad ínfima de insulina no siendo suficiente para el organismo. Los síntomas más comunes de este tipo de diabetes son: sed excesiva, visión borrosa, hambre constante, falta de energía o fatiga, micción frecuente, pérdida de peso repentina, entre otras. Este tipo de diabetes representa el 5 – 10% de la población con diabetes.

\* Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), caracterizada por una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina por parte de las células  $\beta$ , lo que deriva en “resistencia a la insulina”. La resistencia a la insulina impide que la insulina, como hormona, no sea eficaz en sus funciones, lo que provoca un aumento de la producción de dicha hormona.

La DMT2 puede manifestarse, en un principio, con síntomas muy parecidos a los de la DMT1, pero en general el desarrollo de esta enfermedad es progresivo en el tiempo y hasta en muchos casos transcurre de forma asintomática. La DMT2 es el tipo más frecuente de diabetes, representando entre el 90 y el 95% de los casos de diabetes en todo el mundo (ADA, 2021).

\* Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) o también conocida como hiperglucemia en el embarazo. Este tipo de diabetes se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo mediante la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Las madres que desarrollan esta patología presentan claramente niveles normales de glucosa antes del embarazo. Se calcula que entre el 75 – 95% de las embarazadas pasan por el estado (en general temporal) de DMG (Guariguata et al., 2014; CDC, 2017).

En la clasificación de la diabetes mellitus realizada en 2019 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se incluyen además dos tipos nuevos: la diabetes monogénica y la diabetes secundaria (OMS, 2019). La diabetes monogénica es el resultado de una única mutación del gen autosómico dominante. Dentro del tipo de diabetes monogénico puede ocurrir la diabetes juvenil de comienzo tardío (MODY, por sus siglas en inglés), y la diabetes neonatal que se diagnostica normalmente en bebés entre el nacimiento y los 6 meses de vida. La diabetes monogénica representa alrededor de entre un 1 y 5 % de todos los casos de diabetes (Zhang et al., 2021)

La diabetes secundaria deriva de la complicación de otras enfermedades, como pueden ser diabetes debida a trastornos hormonales (enfermedad de Cushing o acromegalia), diabetes originada por enfermedades del páncreas (pancreatitis, traumatismo pancreático, infección del páncreas, cáncer de páncreas y pancreatectomía), diabetes inducida por fármacos (como corticoides) y diabetes producida por infección vírica asociada con la destrucción de las células beta (OMS, 2019).

### 1.1.3. Sintomatología

La DMT1 y DMT2 son enfermedades heterogéneas en la que la manifestación clínica y la progresión de la patología puede variar considerablemente. En general, los síntomas de esta patología se manifiestan lentamente a lo largo del tiempo y, de hecho, muchas veces pueden ser síntomas leves que pasan desapercibidos, por esta razón la diabetes es conocida como la “enfermedad silenciosa” (Ramírez et al., 2006).

Los síntomas primarios son sensación de sed frecuente y aumento de ganas de orinar. Las personas con dicha patología se sienten cansadas constantemente y algunas pueden hasta bajar de peso corporal. Entre los síntomas más avanzados se incluyen infecciones frecuentes, curación lenta de heridas, visión borrosa, adormecimiento de pies y manos, entre otras (Figura 1.1). Un alto porcentaje de la población suele ser diagnosticada mediante los análisis de rutina pedidos por el médico de familia.



Figura 1.1. Signos y síntomas del desarrollo de diabetes mellitus  
Fuente: Elaboración propia

### 1.1.4. Diagnóstico

Aparte de evaluar los síntomas clínicos característicos la diabetes, se puede diagnosticar según los criterios de glucosa, ya sea mediante el valor de glucosa plasmática en ayunas (FPG, por sus siglas en inglés), el valor de glucosa plasmática de dos horas durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (PTOG) o según los criterios del parámetro hemoglobina glucosilada (Hb1AC) (NIH, 2016; ADA, 2021).

#### 1.1.4.1. Glucosa Plasmática en Ayunas (FPG)

Prueba mediante la cual se miden los niveles de glucosa en sangre tras realizar un ayuno de al menos ocho horas. Dicha prueba también se puede realizar en cualquier momento del día, pero teniendo en cuenta de realizarse dos horas después de la ingesta de alimentos.

Para realizar la prueba será necesario un glucómetro homologado con sus respectivas tiras reactivas. La prueba deberá realizarse en días diferentes para confirmar el diagnóstico. Según los resultados, el diagnóstico sería (Tabla 1.1):

**Tabla 1.1. Criterios para el diagnóstico de diabetes según glucosa plasmática en sangre**

Valor de Glucosa plasmática de sangre	Clasificación
< 100 mg/dL	Normal
≥ 100 mg/dL y ≤125 mg/dL	Prediabetes
≥ 126 mg/dL	Diabetes

mg/dL: miligramo /decilitro. Fuente: Elaboración propia a partir de los criterios según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2021).

#### 1.1.4.2. Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa de dos horas (PTOG)

Prueba mediante la cual se mide los niveles de glucosa basal antes y después de una sobrecarga de 75 gramos (g) de glucosa anhidra disueltos en 350 mililitros (mL) de agua. El paciente deberá estar en ayuno de al menos 8 horas, inicialmente se toma una muestra de sangre mediante punción intravenosa, seguido se realiza la sobrecarga de glucosa y pasadas dos horas se tomará una segunda muestra sanguínea mediante punción venosa. Según los resultados, el paciente se podrá clasificar entre las siguientes categorías (tabla 1.2):

**Tabla 1.2. Criterios de diagnóstico de diabetes según prueba de tolerancia a la glucosa**

Tolerancia a la Glucosa	Glucemia basal	Glucemia a los 120 minutos
Tolerancia normal	< 100 mg/dL	≤ 140 mg/dL
Glucosa Alterada en Ayuno (GAA)	≥ 100 - ≤125 mg/dL	≤ 140 mg/dL
Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA)	< 100 mg/dL	≥ 140 - ≤199 mg/dL
Tolerancia combinada (GAA + TGA)	≥ 100 - ≤125 mg/dL	≥ 140 - ≤199 mg/dL
Diabetes Mellitus Tipo 2	> 100 mg/dL y < 125 mg/dL	≥ 200 mg/dL

mg/dL: miligramo /decilitro. Fuente: Elaboración propia a partir de los criterios según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2021).

#### 1.1.4.3. Prueba de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1C):

La prueba de la HbA1C es una medida de la cantidad de glucosa unida a la hemoglobina (Hb) en los glóbulos rojos. Cuanto más altos sean los niveles de glucosa, mayor será la cantidad de HbA1C. Aunque esta prueba se utiliza comúnmente para el control de los niveles de glucosa en los pacientes que ya han sido diagnosticados con diabetes, el comité de la ADA concluyó que el valor de HbA1C puede utilizarse como un método de diagnóstico, dado que es una prueba que tiene en cuenta los niveles de glucosa de los últimos 3 meses y

además es una prueba válida para el diagnóstico tanto de niños como de población adulta (ADA,2021). Los valores de referencia para el diagnóstico y clasificación según la HbA1C son (Tabla 1.3)

**Tabla 1.3. Criterios de diagnóstico según la prueba de la Hemoglobina glicosilada.**

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	Clasificación
≤ 5,6%	Normal
5,7 - 6,4%	Prediabetes
≥ 6,5%	Diabetes

Fuente: Elaboración propia a partir de los criterios según la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2021).

En resumen, los criterios de diagnóstico de diabetes se han debatido y se han actualizado a lo largo de las últimas décadas. Según los últimos criterios de la ADA en 2021, el diagnóstico se establecerá cuando se cumplan cualquiera de las siguientes condiciones:

- Glucosa plasmática en ayuno (al menos ocho horas) mayor o igual a 126 mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L)
- Glucosa plasmática a las dos horas de mayor o igual a 200 mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa.
- HbA1C mayor o igual al 6,5% (48mmol/mol)
- Pacientes con presencia de síntomas clásicos y una glucosa plasmática al azar mayor o igual a 200 mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L)

## 1.2. PREDIABETES: RIESGO ELEVADO PARA DMT2

Es frecuente escuchar a muchos clínicos decir que no existe el término “prediabetes”, sin embargo, la ADA propuso por primera vez dicho nombre ya en 1997. El término prediabetes, hiperglucemia intermedia o disglucemia es utilizado bajo diferentes criterios de diagnóstico, pero en general se usa como estrategia para identificar a los sujetos no diagnosticados con diabetes pero que presentan más factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (Serrano, 2017).

### 1.2.1. Definición

La prediabetes, por tanto, es la manifestación inicial de aquellos problemas metabólicos que se detectan en el organismo que pueden finalizar en un diagnóstico de diabetes. Normalmente ocurren en sujetos asintomáticos que tienen concentraciones de glucosa en sangre por encima de lo normal, pero por debajo de los umbrales estándar, de forma que no pueden ser diagnosticados como pacientes con diabetes (ADA, 2010; OMS, 2011).

El avance desde la normoglucemia hasta llegar al punto de la diabetes puede tardar varios años, en ese recorrido atraviesa diferentes estadios como pueden ser las alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono o hiperglucemias intermedias (Tabák et al., 2012). Estos estadios intermedios deben considerarse factores de riesgo para el desarrollo de esta patología e incluso para el desarrollo enfermedades cardiovasculares (Grundy, 2012).

### 1.2.2. Diagnóstico

La prediabetes engloba diferentes alteraciones del metabolismo de la glucosa. Hay que tener en cuenta que el patrón no es el mismo para todos los individuos, cada uno tiene sus mecanismos fisiopatológicos, por lo que afectara a grupos de individuos diferentes. El diagnóstico

prediabético se puede realizar mediante los valores de FPG en ayunas, prueba de PTOG o la prueba de HbA1C, descritos anteriormente.

Los criterios para categorizar la prediabetes de acuerdo con la OMS y la ADA son presentar valores de glucosa para GAA, TGA o GAA+TGA en la prueba de PTOG (Tabla 1.2) o presentar valores de hemoglobina glicosilada entre 5.7% - 6.4%.

### 1.2.3. Factores asociados a la prediabetes

Entre los factores de riesgo de la prediabetes, encontramos los mismos que para la DMT2, como no podía ser de otra manera. Excepto que mayoritariamente los casos de prediabetes suelen pasar desapercibidos ya que no hay aún sintomatología visible, al ser el estadio anterior al desarrollo claro de una diabetes.

Eventos como la obesidad abdominal, la presión arterial elevada, alteración en el nivel de triglicéridos y bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de altas densidad (HDL), están relacionados con la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM), parámetros muy comunes en el estadio de prediabetes (Bovolini et al., 2021). La pregunta es porque el SM y la prediabetes son predictores de la patología de diabetes, la respuesta reside en que la mayor parte de la población que se encuentra en estas situaciones presenta un grado de obesidad elevado y/o presentan obesidad de distribución central.

Desde el punto de vista de prevención, se ha demostrado que los cambios que se hacen en esta etapa repercuten en los niveles de glucosa en sangre, los cuales a su vez tiene un efecto medible en otros factores de riesgo cardiometabólicos como por ejemplo la hipertensión y dislipemias. Es por esto por lo que la identificación de individuos en estado de prediabetes representa una gran oportunidad para desarrollar estrategias de prevención o retraso de la patología como tal (Paulweber et al., 2010; Phillips et al., 2014).

## 1.3. OBESIDAD Y RIESGO DE DMT2

La obesidad es una afección médica caracterizada por una acumulación excesiva de grasa, desencadenada por un desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético, que genera un desbalance positivo de energía corporal que puede perjudicar la salud (OMS, 2021). Actualmente, es uno de los principales problemas de salud en las sociedades desarrolladas (Kachur et al., 2017).

La obesidad se puede clasificar en diferentes tipos. El primero y el más conocido internacionalmente es según el índice de masa corporal. Existen un acuerdo internacional para definir la obesidad basándose en el cálculo  $\text{peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$  (Lecube et al., 2016). Según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) la obesidad se clasifica en 4 tipos, obesidad tipo I (IMC 30 – 34,9), obesidad tipo II (IMC 35 – 39,9), obesidad mórbida o tipo III (IMC 40 – 49,9) y obesidad extrema o tipo IV (IMC >50) (Lecube et al., 2017).

El segundo, es según la distribución de la grasa corporal y para ello se tendrá en cuenta la localización de la grasa. Si la grasa se acumula en la parte abdominal, central o superior, se denomina obesidad androide. Esta obesidad se asocia a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares; Si la grasa se localiza en las zonas periféricas del cuerpo, se denomina obesidad ginoide. Esta obesidad es más frecuente encontrarla en el género femenino, se caracteriza porque el acumulo de grasa se realiza en las zonas del glúteo, cadera y muslos siendo menor la grasa que se acumula en las vísceras y, por último, la obesidad de distribución homogénea, donde el exceso de grasa se distribuye de forma homogénea por todo el organismo (Lecube et al., 2017).

A nivel molecular, la obesidad se asocia con alteraciones en la producción de hormonas y moléculas implicadas en el control del apetito, el metabolismo y la inflamación. Por ejemplo, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son comunes en personas obesas, lo que puede contribuir al desarrollo de DMT2 y otros trastornos metabólicos. Además, la obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado en el cuerpo, lo que puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, trastornos del sueño, enfermedades respiratorias, entre otros (Kershaw, et al., 2004).

El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 aumenta en un 4,5% por cada kilogramo de aumento de peso corporal (Kalra, 2013). Las personas que presentan una obesidad central tienen los niveles más altos de ácidos grasos, por lo que aumenta la necesidad de una mayor producción de insulina y predisponen al paciente a la RI o al SM. Por lo tanto, la obesidad y su resistencia a la insulina asociada han contribuido no solo a una mayor prevalencia de DMT2, sino que también a un aumento en las necesidades de insulina de los pacientes con DMT2.

## 1.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA DMT2

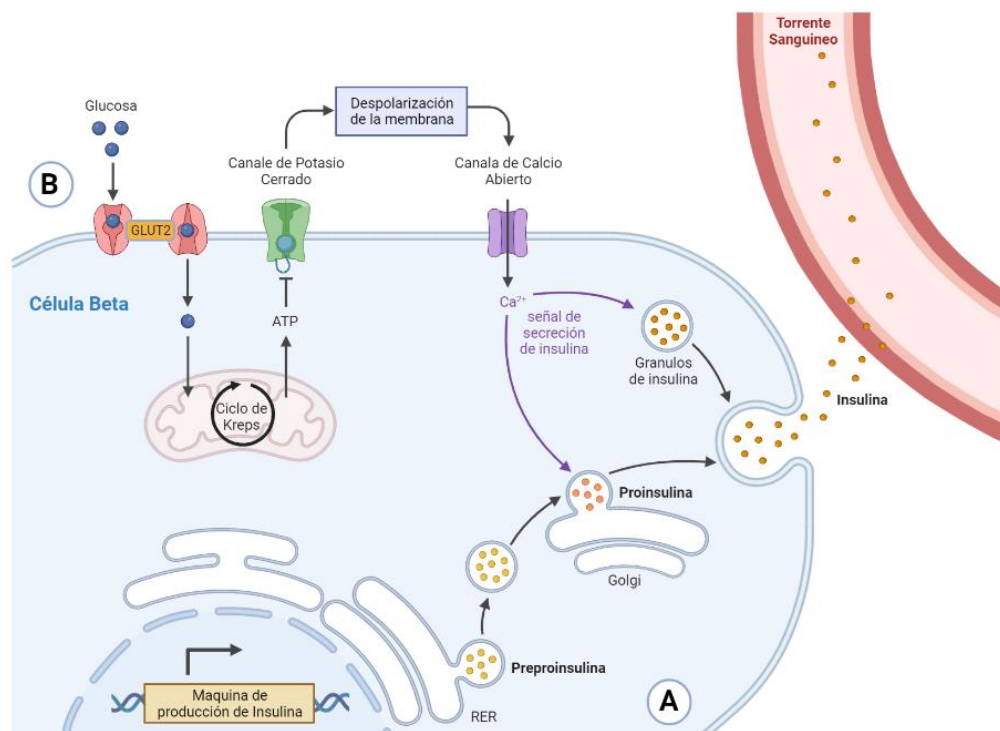
### 1.4.1. Síntesis y secreción de insulina

De forma natural la insulina es sintetizada por las células beta ( $\beta$ ) de los islotes de Langerhans del páncreas. La síntesis de dicha hormona se produce en varios pasos, en primer lugar, se formará la preproinsulina a partir del gen *INS*. Este péptido se traslada al retículo endoplasmático rugoso (RER) donde se transformará en proinsulina. Dicha proinsulina pasará posteriormente al aparato de Golgi donde mediante enzimas proteolíticas eliminará una parte de su estructura dejando unidos dos fragmentos unidos mediante puentes disulfuro, formando finalmente lo que conocemos como gránulos de insulina (Figura 1.2.A), la cual posteriormente será liberada al torrente sanguíneo (Tokarz et al., 2018).

Los gránulos de insulina también pueden ser liberados al torrente sanguíneo después de una ingesta de alimentos (principalmente de carbohidratos). Los productos químicos del intestino delgado transforman el bolo alimenticio en moléculas de monosacárido o glucosa, las cuales son absorbidas por el epitelio intestinal para ser transportadas hasta el torrente sanguíneo.

Cuando la sangre llega al páncreas, este detecta el incremento de glucosa. A continuación, las células  $\beta$  liberan insulina para transportar el glucógeno hasta las diferentes células del cuerpo, para ser transformado en moléculas de adenosín trifosfato (ATP) mediante el proceso de glucólisis. El aumento de ATP en el citoplasma produce los cierres de los canales de potasio, lo que conllevará a una despolarización de la membrana, abriendo los canales de calcio y produciendo la migración y exocitosis de los gránulos que almacena la insulina preformada (Figura 1.2.B) (Christensen & Gannon, 2019).

La glucosa circulante en sangre se utiliza de diferentes formas. Por un lado, la glucosa pasa al tejido nervioso por difusión simple, sin ayuda de la insulina, esto es considerado como un mecanismo de seguridad que reduce el riesgo de hipoglucemia a nivel del sistema nervioso. Por otro lado, a nivel hepático se produce el proceso de gluconeogénesis en el que la insulina compacta la glucosa que se deposita en forma de glucógeno formando una reserva glucídica para el soporte energético en situaciones de ayuno.

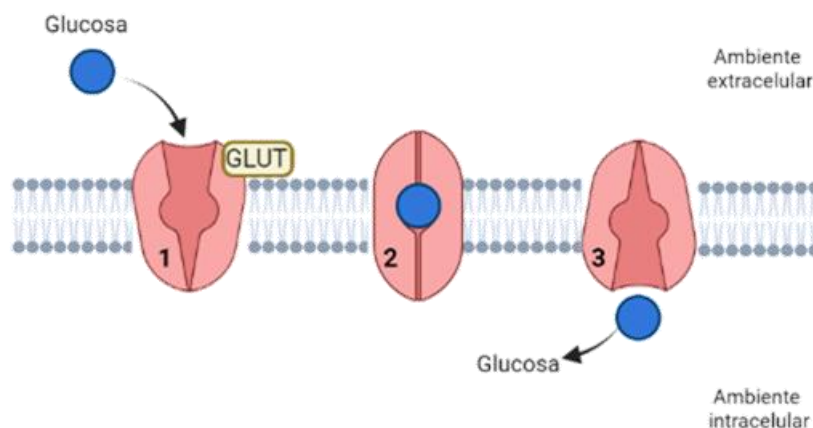


**Figura 1.2. Esquema de la síntesis y liberación de la insulina en la célula beta pancreática**  
 A) síntesis endógena de insulina a partir de gen INS. B) liberación de insulina estimulada por moléculas de glucosa. Fuente de imagen: elaboración propia

En situaciones de ausencia de glucosa, el hígado es capaz de realizar una glucogenólisis deshaciendo el glucógeno por medio del glucagón y una neoglucogénesis sintetizando nueva glucosa a partir de las proteínas y ácidos grasos resultantes de la descomposición del glucógeno, lo que se conoce como la producción hepática de glucosa.

En el resto de los órganos la glucosa precisa de la insulina y para atravesar la membrana y esta requiere la ayuda de una proteína transportadora. Hay dos sistemas descritos en el transporte de glucosa: El primero es el transporte Sodio-Glucosa (SGLT) el cual consiste en proteínas que efectúan un transporte acoplado, es decir, en el que entran a la vez una molécula de sodio y una de glucosa; este se encuentra en la membrana luminal de las células epiteliales encargadas de la absorción y la reabsorción de nutrientes; se aprovecha que el gradiente electroquímico permite el paso de la molécula de sodio para transportar en contra de gradiente la molécula de glucosa. El segundo es el transporte de la glucosa (GLUT), encargado del ingreso del glucógeno a todas las células del organismo; se han identificado hasta 13 de ellos, nombrados desde GLUT1 hasta GLUT13. Siendo en este caso los de mayor relevancia los transportadores GLUT 2 presente en la membrana de las células  $\beta$  pancreáticas, hígado, intestino delgado y nefrona proximal y GLUT4, presente en la membrana del musculo esquelético, cardiaco y tejido adiposo (Díaz Hernández et al., 2002).

Para que la glucosa atravesase la membrana, el transportador deberá hacer cuatro movimientos: 1) la glucosa se deberá localizar en la cara externa de la membrana; 2) el transportador cambiará de conformación, quedando la glucosa en la cara interna de la membrana; 3) una vez está en la cara interna, el transportador libera la glucosa en el citoplasma, y 4) cambia de nuevo de conformación volviendo a estar dispuesto a captar más glucosa (Figura 1.3) (Castrejón et al., 2007).



**Figura 1.3. Mecanismo de transporte de glucosa a través de la membrana plasmática**  
1) la glucosa se une al transportador. 2) se produce un cambio de conformación del transportador. 3) el transportador libera la molécula de glucosa en el interior de la célula. Fuente de imagen: elaboración propia

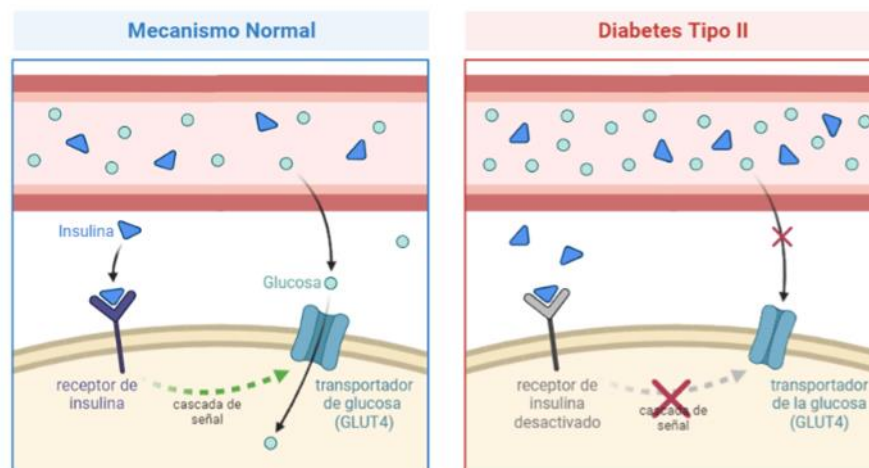
#### 1.4.2. Fisiopatología de la DMT2

Aun no se conoce la secuencia temporal exacta en la que se desarrollan todas las alteraciones celulares y metabólicas en los diferentes estadios de la DMT2, se han descrito 3 alteraciones fisiopatológicas que están asociadas con el desarrollo la misma. i) secreción de la insulina alterada, ii) una producción hepática de glucosa aumentada y iii) una resistencia a la insulina por parte del tejido muscular, tejido adiposo e hígado (Ampudia-Blasco, 2003).

De forma resumida esto quiere decir que hay un desequilibrio entre la producción de glucosa endógena y la captación por parte de células y tejidos, lo que genera la hiperglucemia (aumento de la glucosa plasmática) característica de la diabetes. Para compensar la hiperglucemia el páncreas produce más insulina, haciendo que las células  $\beta$  trabajen en exceso perdiendo capacidad funcional progresivamente y que las células alfa ( $\alpha$ ) pancreáticas produzcan más glucagón a modo de compensación (Figura 1.4) (Guthrie & Guthrie, 2004).

La resistencia a la insulina (RI) es un complejo de procesos caracterizado por una reducción de la sensibilidad en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina (Hernández Yero et al., 2011). Factores como la obesidad, síndrome metabólico, la inflamación sistemática y fallos en la transducción de señal del receptor de insulina, contribuyen a que la RI se exprese (González-González JG, 2022).

En un principio, a pesar de la RI, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal en el individuo. Esto sucede porque las células  $\beta$  logran compensar al incrementar la producción de insulina, sin embargo, la situación empeora gradualmente debido a la insuficiencia pancreática, situación en la que las células  $\beta$  no solo son incapaces de mantener la hipersecreción de la insulina, sino que también comienza a deteriorarse y la secreción de insulina disminuye, este es el punto en el que se realizan la mayoría de los diagnósticos de DMT2 y SM (Ros Pérez & Medina-Gómez, 2011).



**Figura 1.4. Mecanismo de captación de glucosa por parte de células musculares o células de adiposas en personas sanas y personas con Diabetes mellitus tipo 2**

Fuente de imagen: elaboración propia

Existen diferentes mecanismos que están implicados en la destrucción de las células  $\beta$  y que explican la RI que se produce en la DMT2 han sido la lipotoxicidad, glucotoxicidad, el estrés oxidativo, el estrés del RER, la deposición de amiloide en el páncreas, entre otros (Donath & Shoelson, 2011).

Durante la DMT2 la insulina pierde el efecto antilipolítico que tiene de forma natural, lo que incrementa la lipólisis e induce hipertrigliceridemia mediante la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL), proceso que contribuye con la aterogénesis (Cervantes-Villagrana & Presno-Berna, 2013). Los niveles de ácidos grasos libres en el plasma suelen aumentar con la obesidad, como consecuencia de la inflamación en el tejido adiposo, condición que suele acompañar a la patología de la DMT2.

Las concentraciones altas de ácidos grasos libres en plasma promueven la RI y la disfunción de las células  $\beta$  y producen lipotoxicidad (toxicidad de las células  $\beta$ ), que junto a la toxicidad de la glucosa producen el fenómeno diabético que se denomina glucotoxicidad (Kluth et al., 2011; Lytrivi et al., 2020).

La alta demanda metabólica de insulina origina daños a nivel mitocondrial y provoca estrés en el retículo endoplasmático (Contreras-Zambrano, 2008) y también aumento de la síntesis de proinsulina lo que lleva al RER al estrés, potenciando aún más la disfunción de la célula  $\beta$  (Wajchenberg, 2007). El estrés prolongado del RER genera respuestas inflamatorias mediante la activación de liberación de citoquinas como la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) y factores de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), al igual que desencadenan apoptosis.

Cuando hay un estrés en el RER se altera la señalización de la insulina en el músculo esquelético y el en tejido adiposo, situación que promueve el aumento de la gluconeogénesis en el hígado (Villalobos-Labra et al., 2019).

Varias causas celulares en la que se puede incluir la exposición a largo plazo a concentraciones altas de glucosa y de ácidos grasos libres, conducen a una alta producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno, los cuales generan estrés oxidativo, dificultando la funcionalidad y supervivencia de las células. El estrés oxidativo se ha relacionado con la progresión de la DMT2, ya que los ROS pueden causar daños en las células productoras de insulina en el páncreas y reducir la sensibilidad de la insulina en los tejidos del cuerpo. Además, se sabe que pueden interferir en importantes vías de señalización celular, como

la vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K/Akt), la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés) y del factor nuclear kappa B (NF-κB), que median procesos de proliferación celular, inflamación y supervivencia celular (Keane et al., 2015)

### 1.5. TRATAMIENTOS PARA EL MANEJO DE LA DMT2

Serán los profesionales de atención primaria los encargados de dictar las pautas necesarias para cada paciente. Hay que tener en cuenta que el tratamiento presenta variaciones dependiendo del tipo de diagnóstico que se realice y de las condiciones que presente el paciente, para determinar el tratamiento se deberán de tener en cuenta los niveles de HbA1C, la presencia de enfermedades cardiovasculares, el grado de obesidad, insuficiencias cardiacas, entre otros.

La farmacología que modera la hiperglucemia son los antihyperglucemiantes de administración oral (ADO) e insulina (Figura 1.5). Los tratamientos tendrán un seguimiento durante tres meses y según la adaptación y la evolución de la enfermedad se modificará, es importante además indicar que el tratamiento farmacológico debe ir acompañado de un tratamiento no farmacológico en el que se incluya la parte nutricional y la actividad física.

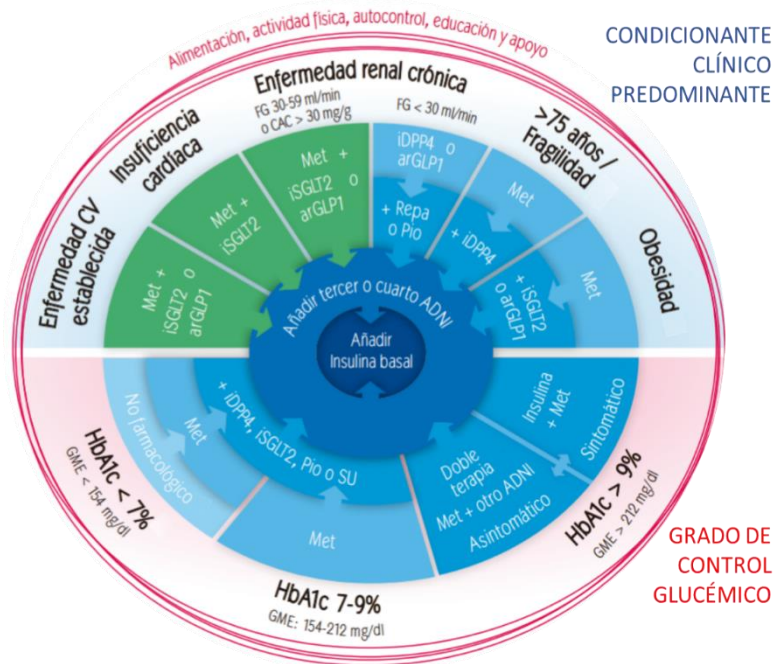


Figura 1.5. Algoritmo de tratamiento de hiperglucemias en DMT2

ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA1C: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida; SU: sulfonilureas. Fuente: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud 2023.

## 1.6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DMT2

La DMT2, tiene un origen multifactorial, donde factores genéticos, metabólicos y ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de dicha enfermedad, dentro de los factores de riesgo encontramos dos tipos, los modificables y los no modificables.

### 1.6.1. Factores modificables

Sobrepeso u Obesidad, alimentación y sedentarismo, estos tres factores suelen presentar una asociación de retroalimentación, si se combinan cambios nutricionales con una menor actividad física tanto a nivel laboral como a nivel de tiempo de ocio, la consecuencia transcurridos los años, es un balance energético positivo que se almacena en forma de grasa (OMS, 2021).

#### 1.6.1.1. Sobrepeso y Obesidad

El exceso de peso corporal es uno de los principales problemas de salud en las sociedades desarrolladas (Kachur et al., 2017). Cuando existe sobrepeso u obesidad hay un aumento de células grasas, lo que genera una inflamación crónica de bajo grado del tejido adiposo, la cual mantenida en el tiempo desencadena SM, DMT2 y riesgo cardiovascular (Xu et al., 2019). El tejido adiposo puede segregar proteínas producidas por los adipocitos del tejido adiposo blanco (adipoquinas), que pueden comunicarse con otros tejidos diferentes, incluidos el cerebro, las células inmunitarias entre otras. Por ejemplo, la leptina es secretada por los adipocitos y le indica al cerebro que está satisfecho. En situaciones normales, a medida que las células grasas se expanden, se secreta más leptina al cerebro para señalar la terminación de la conducta alimentaria, sin embargo, en personas obesas, existe la resistencia a la leptina, es decir, aunque tengan niveles altos de leptina no pueden crear saciedad (Allison & Myers, 2014).

La estrecha relación entre obesidad y DMT2 ha propiciado la aparición del término “Diabesidad” para referirse a la combinación de ambas patologías. Esto es debido a que el mayor porcentaje de personas con obesidad presentan diabetes y a su vez la obesidad es el factor más importante para el aumento de la diabetes. Cabe destacar que, las personas que presentan obesidad y DMT2 aumenta el riesgo de mortalidad siete veces en comparación de las personas normopeso y sin la patología (Toplak et al., 2019).

El riesgo de diabetes aumenta en un 4,5% por cada kilogramo de aumento de peso corporal (Kalra, 2013). Las personas que presentan una obesidad central tienen los niveles más altos de ácidos grasos, por lo que aumenta la necesidad de una mayor producción de insulina y predisponen al paciente a la RI o al SM. Por lo tanto, la obesidad y su resistencia a la insulina asociada han contribuido no solo a una mayor prevalencia de DMT2, sino que también a un aumento en las necesidades de insulina de los pacientes con DMT2.

Es por lo que la OMS, ha declarado la obesidad como el mayor problema de salud crónico a nivel mundial, según proyecciones mundiales para el 2030 el 60% de la población mundial podría tener sobrepeso u obesidad (OMS, 2021).

Según el informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) publicado en 2019 y titulado “La pesada carga de la obesidad”, la prevalencia en España de sobrepeso es del 61,6% y de obesidad de 23,8% (OCDE, 2019), y según la encuesta europea de salud del año 2020, la prevalencia de obesidad en población adulta española fue de un 53,6% (INE, 2020).

Por su parte el instituto Nutricional de la Población Española (ENPE), pone en manifiesto en una de sus más recientes publicaciones que la región de Andalucía y Galicia presentan la mayor tasa de obesidad (26,7% para ambas), seguido del principado de Asturias (26,2%) y la región de Murcia (25,7%) (Pérez-Rodrigo et al., 2022). Puntualmente, en Galicia

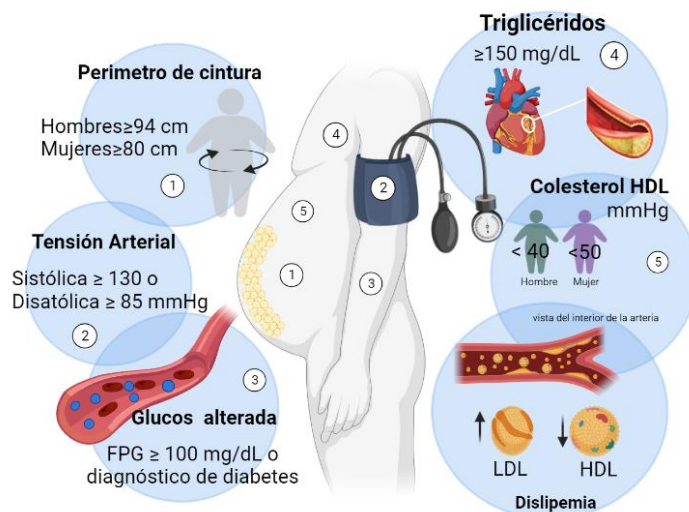
aproximadamente 849.000 persona adultas presentan sobrepeso, lo que supone un 39,2% de la población. Además, el 16,5% son personas con obesidad, es decir, aproximadamente 357.200 gallegos adultos (INE, 2020).

### 1.6.1.2. Síndrome Metabólico (SM)

El SM es una condición que se caracteriza por el agrupamiento de factores de riesgo metabólicos constituido por la obesidad de distribución central la disminución en las concentraciones de colesterol HDL, elevación de niveles de triglicéridos y aumento de la presión arterial (Zimmet et al., 2005). Se considera que el SM se ha convertido en un problema de salud público y es un factor importante en la epidemia de la diabetes. Las personas que presentan SM tienen un riesgo de aproximadamente 5 veces mayor para desarrollar DMT2, si se combina el SM con una prediabetes el riesgo se incrementa hasta 7 veces mayor que las personas con normoglucemia y sin SM (Stern, 2004).

La obesidad central juega el papel más importante en el desarrollo del SM, debido a que el aumento en el tejido adiposo libera ácidos grasos libres (AGL) circulantes y una variedad de adipocinas que inducen a la RI en el músculo, lo que contribuye a una elevación de la glucosa plasmática y predisponen tanto a la DMT2 como a ECV (Grundy, 2012). La RI en este caso aporta el desarrollo de hipertensión causada en parte por la pérdida del efecto vasodilatador de la insulina y por la vasoconstricción inducida por los AGL.

A largo plazo, los niveles altos de AGL generan un estado de lipotoxicidad, el cual va a afectar a la función de las células  $\beta$ , provocando concentraciones altas de glucosa. Además, los AGL elevados son la base para el aumento de los triglicéridos y la disminución de los niveles de HDL en plasma (Fahed et al., 2022) (Figura 1.6).



**Figura 1.6. Parámetros claves para el diagnóstico de síndrome metabólico.**  
 Criterios según la asociación americana de Diabetes.  
 Fuente de Figura: Elaboración propia

### 1.6.1.3. Inactividad física o sedentarismo

El sedentarismo se entiende como un estilo de vida donde carece el movimiento o la actividad física. Se define como sedentarismo o poca actividad, aquellas personas que realizan menos de 90 minutos de actividad física en la semana (Ruiz et al., 2015). Cabe mencionar que, se pueden encontrar personas que no sean sedentarias, pero no alcancen los niveles de actividad física recomendados y, por el contrario, se pueden encontrar personas que acudan al gimnasio

o realicen alguna actividad física entre 60 y 90 minutos diarios, pero en resto de tiempo llevan una vida de sedentario (De Rezende et al., 2014).

Está demostrado que la práctica de actividad física contribuye a la mejora en la salud y la prevención de enfermedades. De forma genérica, favorece la pérdida de peso corporal debido al consumo de grasas por parte del músculo, estimula el metabolismo mejorando los niveles de azúcar en sangre, reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre otros. Algún estudio científico ha demostrado que una pérdida de aproximadamente 15 kilogramos en personas con obesidad puede conducir a la remisión de la diabetes hasta en un 80% (Magkos et al., 2020)

Cuando se realiza actividad física moderada, el músculo primero utiliza glucógeno de sus propios depósitos, cuando este se agota pasa a consumir la glucosa que se encuentra en el torrente sanguíneo. Con la actividad física el hígado se ve en la obligación de establecer un suministro continuo de glucosa que será distribuida para que las células produzcan energía.

Según el tipo de actividad física que se realice se verán diferentes resultados en el control glucémico y resistencia a la insulina de la persona con diabetes. Los entrenamientos con ejercicios estructurados y planificados son los que mejores resultados presentan en dicha población. Los entrenamientos de fuerza de alta intensidad presentan mayores efectos beneficiosos en el control general de la glucosa y atenuación de los niveles de insulina en comparación con los entrenamientos de fuerza de intensidad baja a moderada (Kanaley et al., 2022). Mientras que los entrenamientos aeróbicos a corto plazo mejoran la sensibilidad a la insulina en los adultos con DMT2 y al mismo tiempo mejora la función mitocondrial, aunque no suele reducir el peso corporal (Phielix et al., 2010). Los entrenamientos de resistencia producen una mejoría del 10 – 15% en la fuerza, regula los niveles de presión arterial, mejora el perfil lipídico y mejora la sensibilidad a la insulina, con este tipo de actividad física la persona presenta una moderada pérdida de peso corporal y un aumento considerable de masa muscular (Gordon et al., 2009). Cuando se combina el entrenamiento de ejercicios aeróbicos y de resistencia es superior los beneficios que si se practican de modo individual.

Estudios en población con obesidad y DMT2 afirman que con este tipo de entrenos se ha visto una mayor reducción de los valores de Hb1AC y los voluntarios presentaron mayor reducción del peso corporal (Schwingshackl et al., 2014).

Algunas guías como la ADA recomiendan la práctica de deporte al menos 150 minutos con intensidad moderada o vigorosa repartidos en 2 o 3 días por semana (Colberg et al., 2016). Es importante que todos los adultos, especialmente los que presenten la patología, disminuyan el tiempo invertido en actividades sedentarias. También se recomienda que tanto las personas con DMT2, como las personas que no presentan la patología a lo largo del día hagan pausas activas cada 30 minutos para romper el sedentarismo, esto puede contribuir en mejorar los niveles de glucosa en 24 horas y la sensibilidad a la insulina (Duvivier et al., 2017). Es de vital importancia hacer cambios en las actividades cotidianas como subir o bajar escaleras en lugar de tomar el ascensor y prescindir del transporte motorizado.

#### 1.6.1.4. Nutrición

Con respecto a la alimentación, a nivel global hay una tendencia hacia la adopción del estilo de dieta occidental; dieta que se caracteriza por el alto consumo de alimentos ultra procesados, grandes cantidades de aditivos, bebidas azucaradas, carnes rojas procesadas, grandes excesos de carbohidratos refinados y grasas poco saludables como es el caso de las grasas tipo trans (Rinninella et al., 2019).

Datos científicos exponen que los entornos alimentarios no saludables que presentan un precio asequible terminan influyendo en los hábitos alimentarios y el desarrollo de las preferencias alimentarias (Wardle & Cooke, 2008; Swinburn et al., 2011). Los malos hábitos

de alimentación se encuentran asociados al estado nutricional y emocional de las personas, debido a que se come de manera desproporcionada cuando hay emociones de alegría, tristeza, enfado igualmente cuando se están atravesando estados de soledad, frustración, estrés o aburrimiento (Vázquez et al., 2019). Dichos factores pueden incrementar el consumo diario de alimentos ultraprocesados, alimentos con alta densidad energética y bajo contenido de vitaminas, minerales y antioxidantes, dando pie al desarrollo de obesidad, hipertensión, diabetes, entre otras enfermedades (Barragán et al., 2015).

A pesar de que la comunidad científica reconoce el papel que juega la alimentación en el desarrollo patologías como la DMT2, SM o ECV y hasta el momento no existe una proporción de macronutrientes, ni un patrón ideal de alimentación para personas con diabetes.

Sin embargo, la recomendación en la que varios autores coinciden es en la disminución de hidratos de carbono (Forouhi et al., 2018; Petroni et al., 2021) ya que la ingesta excesiva de carbohidratos aumenta los niveles de glucosa en sangre.

Aunque los carbohidratos tienen numerosas funciones en el metabolismo de los seres vivos, su función principal es otorgar energía y servir como elementos de estructura para las células (Chandel, 2021). Cuando hay una ingesta excesiva de carbohidratos las rutas metabólicas de la glucólisis y glucogenólisis se ven saturadas, por lo que se empieza el almacenamiento en el cuerpo en forma de lípidos, contribuyendo así mismo al aumento del peso corporal, que no es beneficioso.

El cambiar una parte del patrón de alimentario sin controlar el resto no tendrá resultados significativos en la salud. Se ha visto que reemplazar el 5% de la ingesta de energía de ácidos grasos saturados con una ingesta de energía equivalente de ácidos grasos poliinsaturados o ácidos grasos monoinsaturados pueden reducir el resigo de ECV en un 25% y 15% respectivamente (Li et al., 2015).

Cabe mencionar que, dentro de España conviven dos tipos de dietas, la mediterránea y la atlántica, siendo más conocida la mediterránea, pese a que ambas dietas se consideran modélicas para llevar una alimentación saludable, debido al equilibrio de macronutrientes y micronutrientes, dichas dietas se han visto alteradas por factores como el intercambio cultural y/o cambios sociológicos que hacen que se vea afectado indirectamente los hábitos y preferencias alimentarias de la población. Concretamente la dieta mediterránea se ha visto modificada por el aumento de consumo de carnes y derivados y por el poco o escaso consumo de frutas, verduras y cereales (Partearroyo et al., 2019).

La nutrición no solo es el nexo común en el desarrollo de múltiples patologías, también juega un papel esencial en la variación de la microbiota intestinal (MI), llegando a modular el equilibrio (eubiosis) o desequilibrio (disbiosis) entre las especies que bacterias que la conforman. La MI humana se caracteriza por presentar una variabilidad interindividual debido a la genética, uso de medicamentos, dieta, estilo de vida y hábitos culturales. En los últimos años estudios han demostrado la estrecha relación que hay entre la disbiosis (desequilibrio entre bacterias y hongos) de la MI y el desarrollo de numerosas enfermedades no transmisibles como puede ser las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, la diabetes, el cáncer, las enfermedades gastrointestinales, entre otras (Rinninella, 2019).

La occidentalización de la dieta reduce la diversidad microbiana intestinal en términos de filos y géneros, lo que conduce a la disbiosis, alteración de la función de barrera y permeabilidad intestinal. Hasta la fecha la dieta mediterránea es una buena opción para modular de manera óptima la diversidad y la estabilidad de la MI (Mayer et al., 2015).

#### 1.6.1.5. Tabaquismo

Los mecanismos que explican la relación entre el tabaquismo y el desarrollo de diabetes no se conocen por completo. Se sabe que, la presencia de la nicotina en el organismo altera los receptores de la insulina haciendo que estos no sean capaces de captar las moléculas de glucosa ocasionando un incremento de glucosa en sangre, acción que mantenida en el tiempo produce una resistencia a la insulina (Sliwinska-Mosson & Milnerowicz, 2017).

Las personas que son fumadoras tienen una probabilidad entre el 30 y 40% de presentar DMT2 respecto a las personas que no son fumadoras (Chronic Disease Center, 2014).

#### 1.6.1.6. Alcohol

El consumo excesivo de alcohol puede causar diversos daños en la salud, entre ellos podemos encontrar daños en el hígado, desnutrición, diferentes tipos de cáncer, descontrol en la presión arterial y hasta enfermedades cardíacas en algunas personas (Piano, 2017).

En el caso de la diabetes, el consumo de alcohol incrementa la secreción de insulina para reducir la gluconeogénesis que se produce en el hígado, causando resistencia periférica a la insulina, oxidación de la glucosa y su almacenamiento (Ezzati et al., 2004; Rehm et al., 2007).

#### 1.6.1.7. Cantidad y calidad del sueño

El número de horas de sueño está relacionado directamente con el ciclo del sueño. Dicho ciclo está dividido en diferentes fases, siendo las más importantes la fase de sueño profundo (tercera fase) y sueño delta (cuarta fase). En dichas fases hay cambios a nivel metabólico y hormonal que ayudan a establecer el equilibrio corporal.

Tanto la duración larga del sueño ( $\geq 9$  horas al día) como las cortas ( $\leq 5$  horas al día) se asocian con un mayor riesgo de DMT2 (Ley et al., 2016). En concreto cuando hay más horas de sueño el metabolismo de la glucosa disminuye, ya que el cuerpo necesita menos energía. Cuando hay una menor actividad se secretan corticoides, los cuales contribuyen a la autorregulación de los niveles de insulina (Cunha et al., 2008). En el caso contrario, cuando hay menos horas de sueño hay una mayor producción de cortisol (hormona opuesta a la insulina) lo que provoca que aumente la resistencia a la insulina.

### 1.6.2. Factores no modificables

#### 1.6.2.1. Edad

Aunque no se puede definir una edad concreta para establecer el inicio de la DMT2, se sabe que cuanto más avanza la edad existen más probabilidades de desarrollar la patología. La prevalencia de DMT2 aumenta especialmente a partir de los 45 años, superando el 20% a partir de los 80 años (Paulweber et al., 2010).

#### 1.6.2.2. Sexo

La prevalencia e incidencia de la diabetes es similar en los dos sexos, pero el impacto de la diabetes sobre las complicaciones vasculares y no vasculares es más específico según el sexo (Abbate et al., 2012). Además, las hormonas sexuales tienen un gran impacto en el metabolismo energético, la composición corporal, función vascular y respuesta inflamatorias (Kautzky-Willer et al., 2016).

Los hombres parecen tener un mayor riesgo en complicaciones microvasculares como retinopatía y nefropatías. La diabetes afecta negativamente el estado de ánimo, lo que lleva a un mayor riesgo de trastornos depresivos, fenómeno que puede ser más evidente en mujeres

que en hombres (Abbate et al., 2012). También cabe mencionar que, en el caso de las mujeres, el haber tenido diabetes gestacional representa el 50% de riesgo de desarrollar la patología en el futuro en comparación con las mujeres sin la condición (CDC, 2017).

#### 1.6.2.3. Origen étnico

Personas de origen hispano tiene un entre 2 y 3 veces más riesgo de desarrollar DMT2 en comparación que las personas de origen caucásico (NICE, 2012). Hay grupos étnicos que comparten determinados factores genéticos que favorecen la secreción de la insulina y la resistencia a ella. Por ejemplo, los afroamericanos, hispanos-americanos, asiáticos-americanos y las personas de las islas pacíficas comparten genética que los hace más susceptible al desarrollo de DMT2 (Solis, 2015).

#### 1.6.2.4. Genética

Científicamente está demostrado que la genética en combinación de factores ambientales contribuye al desarrollo de diferentes patologías en las que se incluye la DMT2. De forma genérica, las mutaciones que se producen en cualquier gen involucrado en el control de los niveles de glucosa pueden incrementar el riesgo en el desarrollo de la enfermedad, esto incluye genes que controlen, la producción de glucosa, la producción y regulación de insulina y genes implicados en la detección de niveles de glucosa en el cuerpo.

Hay muchos genes actualmente asociados con el riesgo de desarrollo de DMT2, aunque el mecanismo molecular exacto sigue siendo en gran parte desconocido (Sikhayeva et al., 2018).

#### 1.6.2.5. Antecedentes de diabetes mellitus

Los individuos con un padre diabético tienen un 40% de posibilidad de desarrollar la patología, mientras que los individuos con los dos padres diabéticos tienen un riesgo del 70% de desarrollo de diabetes (Adeghate et al., 2006).

### **1.7. COMPLICACIONES DE LA DMT2**

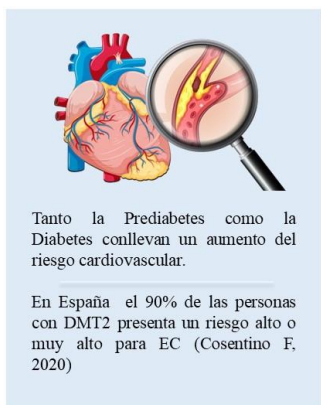
La DMT2 es una patología multifactorial, por lo que el riesgo de las complicaciones aumenta según el nivel de hiperglucemia mantenido en el tiempo. Las complicaciones diabéticas son la principal causa de muerte prematura y baja calidad de vida en los pacientes con esta afección (OMS, 2016). Las principales complicaciones a causa de la diabetes se pueden clasificar en dos tipos macrovasculares y microvasculares. Además de la hiperglucemia, la DMT2 suele presentar dislipemias con niveles elevados de triglicéridos y LDL.

#### **1.7.1. Complicaciones Macrovasculares**

Tanto la DMT2, como la prediabetes, predisponen a los pacientes al desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Las personas con diabetes tienen de 2 a 10 veces más riesgo de sufrir algún evento cardiovascular en comparación de las personas que no presentan la patología (Cole & Florez, 2020). Los trastornos cardiovasculares en la población diabética incluyen arterosclerosis prematura, que se pueden manifestar con infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, así como deterioro de la función cardíaca, predominando la disfunción diastólica.

El riesgo cardiovascular aumenta considerablemente cuando entran en combinación con factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el control inadecuado de la glucosa, niveles de HbA1c altos, presión arterial y el tabaquismo.

### 1.7.1.1. Enfermedad Coronaria (EC)



La DMT2 y la EC, son enfermedades que se encuentran interrelacionadas. Se define como EC al estrechamiento u obstrucción de las arterias coronarias (vasos sanguíneos que llevan sangre y oxígeno al corazón). La EC representan entre un 65 – 70% de la mortalidad de la población diabética (De La Hera et al., 2015)

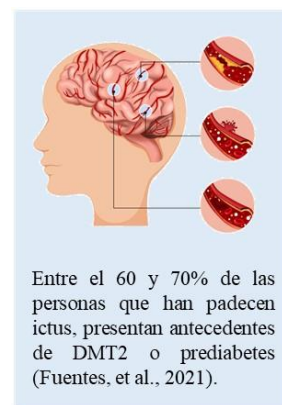
La causa de la EC en la mayoría de los casos es la aterosclerosis (acumulación de grasa y formación de placas dentro de las arterias coronaria), la cual tiene un origen multifactorial, donde juega un papel importante los niveles elevados de colesterol y triglicéridos en sangre, condición que afecta a cerca del 70% de la población con DMT2 (Katakami, 2018). La hiperglucemia en este caso juega un papel importante, ya que es un factor que aumenta la tasa de crecimiento del ateroma, el volumen y el calibre del vaso. Estos factores influyen en el desarrollo de la disfunción endotelial.

El eje fisiopatológico en la relación entre DMT2 y EC, es la disfunción endotelial, la cual se acelera cuando se está en presencia de las alteraciones metabólicas propias de la patología de la diabetes. La disfunción endotelial predispone al desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombos, factores que marcan el inicio de la EC (Corrales-Santander et al., 2018).

### 1.7.1.2. Enfermedad Cerebrovascular (ECV)

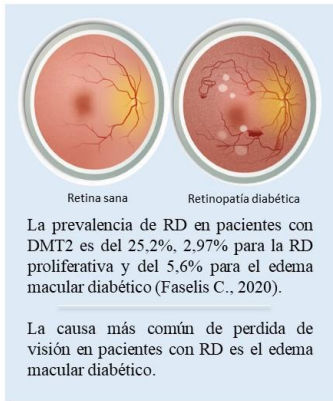
La DMT2 es un importante factor de riesgo de las ECV, dado que induce, a nivel de los vasos pequeños, la proliferación endotelial y el engrosamiento de la membrana plasmática. Además, la DMT2 aumenta tres veces más el riesgo de un accidente cerebrovascular recurrente (Soriano-Reixach et al., 2018).

Clínicamente esta enfermedad se manifiesta de la misma forma en personas con o sin diabetes, pudiéndose presentar en forma de accidentes cerebrovasculares isquémicos (ictus), hemorrágicos e infartos lacunares. Si bien la diabetes se asocia estrechamente con problemas de hipertensión y la dislipemia, también es un factor de riesgo para ictus, duplicando el riesgo de presentarlo en comparación con las personas no diabéticas.



## 1.7.2. Complicaciones Microvasculares

### 1.7.2.1. Retinopatía Diabética (RD)



Es la causa más común de ceguera en todo el mundo. Clínicamente se divide en varias fases, la primera de ellas es la RD no proliferativa. Se produce un aumento de la permeabilidad vascular y la oclusión capilar. Según avanza la RD pasan por los estados de RD moderada, RD severo y RD muy severa hasta llegar a la RD proliferativa, la cual se caracteriza por la neovascularización y hemorragias prerretiniana. En esta etapa el paciente puede experimentar un deterioro grave de la visión cuando los vasos sanguíneos nuevos sangran en el vítreo o cuando hay un desprendimiento de retina (Wang & Lo, 2018).

### 1.7.2.2. Nefropatía Diabética

También conocida como enfermedad renal diabética. Es causada en la mayoría de los casos por la hiperglucemia e hipertensión que resultan en daño glomerular. La patología se explica debido a la hipertensión arterial persistente aumenta la microalbuminuria (excreción de albumina por la orina) seguida de la proteinuria (exceso de proteínas sanguíneas en orina) dando como resultado un incremento de la tasa de filtración glomerular, un engrosamiento de la membrana basal glomerular e hipertrofia glomerular (Khalil, 2017).

Factores como la hiperglucemia, junto con la hipertensión, la obesidad, el origen étnico, la edad, patrones de conductas como el tabaco y la genética son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía diabética (Samsu, 2021).



### 1.7.3. Ulceras crónicas / Pie diabético



La ulceración del pie diabético es una complicación grave y crónica, siendo la complicación más común por la ingresan en hospitalización las personas con diabetes (Volmer-Thole & Lobmann, 2016). Su etiología es compleja, ya que presenta una naturaleza multifactorial, usualmente comienza con una neuropatía diabética afectando a los nervios distales de las extremidades, en particular a los pies. Altera parcialmente la función sensitiva simétrica, lo que provoca entumecimiento progresivo, aumenta la presión en la piel al caminar hasta el punto de producir úlceras, las cuales si no son curadas o se trata con rapidez puede llegar a la amputación del miembro (Bandyk, 2018; FID 2019).

Según datos epidemiológicos la neuropatía periférica relacionada con la diabetes oscila entre el 16% y 87%, mientras que el 26% de los adultos con diabetes padecen una neuropatía dolorosa como consecuencia de la diabetes (Davies et al., 2006). Todos los pacientes diagnosticados con DMT2 deben someterse

a pruebas anuales con monofilamento de 10 g para identificar el riesgo de ulceración y amputación.

## 1.8. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.8.1. Situación global de la DMT2

A nivel mundial la DMT2 ha alcanzado cifras alarmantes, 1 de cada 10 adultos es diagnosticado con diabetes, siendo el 90% de ellos DMT2. En el año 2000 la estimación global de prevalencia en adultos era alrededor de 151 millones, en 2015 pasó a ser 415 millones y en 2021 se estima que las cifras alcanzaron los 536,6 millones (10,5%) de personas afectadas por la diabetes a nivel mundial (FID, 2000; FID 2021). Es por lo que se espera que en 2045 se produzca un incremento del 16% en la prevalencia de la diabetes, llegando así a los 783,2 millones de adultos entre 20-79 años afectados por dicha patología (FID, 2021).

Está claro que la diabetes se manifiesta de forma diferente en las distintas etnias o regiones del mundo (Figura 1.7). Por ejemplo, la región del pacifico Occidental es la que presenta mayor número de personas con diabetes (205,6 millones), mientras que la región de África presenta las cifras más bajas (23,6 millones), esto sugiere y confirma que no se puede hacer un enfoque generalizado para evaluar los factores de riesgo (FID, 2021).

La prevalencia más alta estandarizada por población mundial se registra en la región de Oriente Medio y África del Norte con un 16,2%, seguida de la región de América del Norte y Caribe con 14%. La región de África seguida de Europa son las que presentan menor prevalencia (4,5% y 9,2% respectivamente). De forma genérica, se espera que en todas las regiones se registre un incremento de personas con diabetes, de manera que para el 2045 haya un incremento a nivel mundial del 46% (Tabla 1.4). La tasa de incremento de la diabetes es inversamente proporcional al nivel de ingresos de la región, lo que quiere decir que los países de bajos ingresos serán los que presenten una prevalencia de diabetes más alta patología (FID, 2021).

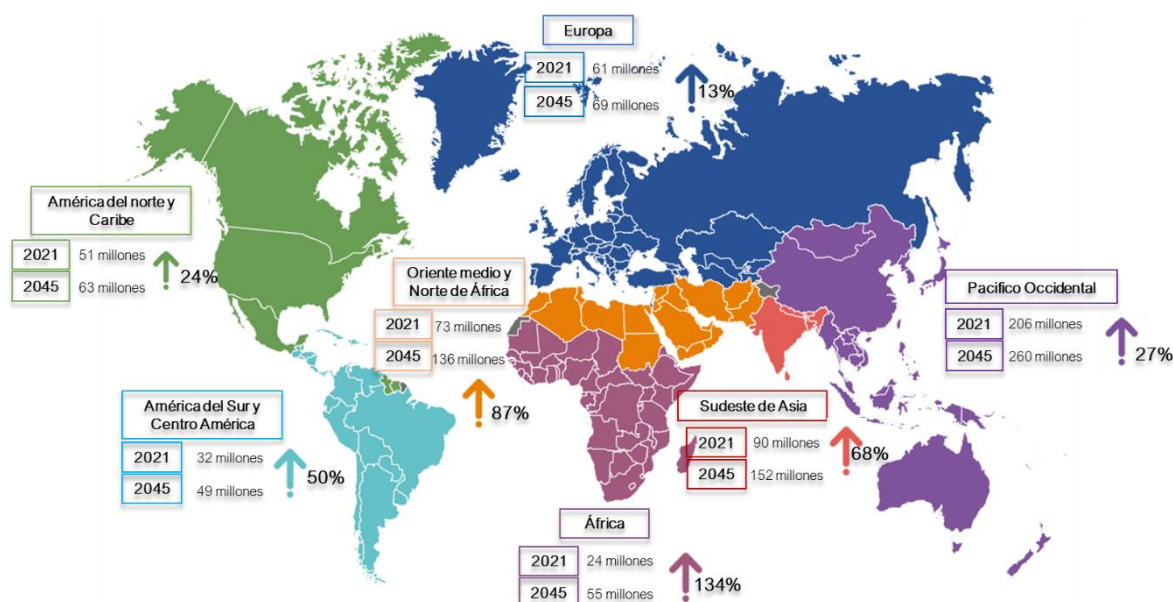


Figura 1.7. Perfil geográfico del número de personas adultas con diabetes en el 2021 y estimación para el 2045.

Fuente: Modificación de la 10ª edición del Atlas de la Diabetes de la IDF (IDF, 2021)

El incremento de la prevalencia de la diabetes junto con las complicaciones crónicas hace que la diabetes sea una patología con un impacto sociosanitario alto. En el 2007 se estimó un gasto de 232.000 millones de dólares mientras que en 2021 el gasto llegó a los 966.000 millones de dólares a nivel mundial. Y la mortalidad asociada a dicha patología es proporcional a la prevalencia, en el 2021 se produjeron 6,7 millones de fallecimientos atribuibles a la diabetes y sus complicaciones crónicas. (Glovaci et al., 2019; FID, 2021).

**Tabla 1.4. Estimación por regiones de diabetes en población adulta entre 20 - 79 años. Comparativa entre 2021 y 2045**

Región	2021		2045		Incremento de personas con diabetes (%)
	Número de personas con diabetes (millones)	Prevalencia de diabetes (%)	Número de personas con diabetes (millones)	Prevalencia de diabetes (%)	
Oriente Medio y Norte de África	72,2	16,2	135,7	19,3	87
América del Norte y Caribe	50,5	14	62,8	15,2	24
Sudeste de Asia	90,2	8,7	151,5	11,3	68
Pacífico Occidental	205,6	11,9	260,2	14,4	27
América del Sur y Centro América	32,5	9,5	48,9	11,9	50
Europa	61,4	9,2	69,2	10,4	13
África	23,6	4,5	54,9	5,2	134

Fuente: Elaboración propia a partir del Atlas de la Diabetes, 10ª edición (IDF, 2021)

### 1.8.2 Situación global de la obesidad

La obesidad es considerada como la epidemia de las últimas décadas y es un problema de salud pública en muchos países. Según datos de la OMS en 2016, más de 1.900 millones de adultos en todo el mundo tenían sobrepeso y de ellos, más de 650 millones eran obesos. En términos porcentuales, esto significa que el 39% de los adultos mayores de 18 años presentaron sobrepeso y el 13% eran obesos. La frecuencia de la obesidad varía según la región y el país. En general, los países de ingresos bajos y medianos tienen una mayor prevalencia de obesidad que los países de ingresos altos.

Según la OMS, la región de las Américas tiene la mayor tasa de obesidad en adultos, con un 26% de la población con obesidad en 2016. Le siguen Europa (23%), el Mediterráneo Oriental (22%), el sudeste asiático (12%), África (8%) y el Pacífico Occidental (6%) (OMS, 2021). Es por lo que la OMS, ha declarado la obesidad como el mayor problema de salud crónico a nivel mundial. Según proyecciones mundiales para el 2030 el 60% de la población mundial podría tener sobrepeso u obesidad (OMS, 2021).

### 1.8.3 Situación en España

Con frecuencia las citas de referencia relacionada a estas patologías se hacen siguiendo valores descritos en Estados Unidos de América o países anglosajones, dado que en España hay carencia de datos. La falta de un registro nacional de pacientes o el seguimiento anual de las complicaciones que pueden sufrir los pacientes con DMT2, complica el dar cifras y establecer la prevalencia, incidencia y mortalidad a causa de la diabetes en nuestro país.

La última actualización del ministerio de sanidad español respecto a la prevalencia de la DMT2 corresponde al año 2012. El Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2017 publicó

datos actualizados en la Encuesta Nacional de Salud y en el caso del Servicio Gallego de Salud (SERGAS) los últimos datos actualizados son del año 2015.

La ciencia reconoce la magnitud que puede alcanzar la DMT2 y la necesidad que hay de tener datos más actualizados, es por lo que estudios como Di@bet.es, del Centro de Investigación Biomédica de Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), aportan datos más sólidos respecto a la prevalencia de DMT2 en España. En 2018 dicho estudio estimaba que la prevalencia de diabetes en la población española era del 13,8% lo que era igual a que casi 4,5 millones de españoles diagnosticados con diabetes con una incidencia de 386.000 nuevos casos de diagnóstico cada año en la población adulta (Rojo-Martínez et al., 2020).

Por otro lado, el instituto aragonés de Ciencia y de la Salud, han tomado la iniciativa de la creación del documento atlas para la monitorización de los cuidados de la diabetes, el cual está reconocido por el ministerio de sanidad y servicios sociales e igualdad. Solo las comunidades del Principado de Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, Aragón, Cataluña, Valencia, Región de Murcia, Madrid y tanto las islas Baleares como las Islas canarias participan en este proyecto, el objetivo es extender el registro a nivel nacional (VPM, 2021).

Según datos recogidos en la 10ª edición del atlas de las diabetes de la FID, España registro en 2021, 5,1 millones de personas con diabetes, lo que convierte a España en el cuarto país a nivel mundial y el segundo a nivel europeo con mayor tasa de diabetes por población, quedando por detrás de Turquía, la Federación de Rusia y Alemania (FID, 2021). Los datos para la obesidad no se quedan por detrás, ya que según el informe de la organización para la cooperación y el desarrollo económico (OCDE) publicado en 2019 y titulado “La pesada carga de la obesidad”, la prevalencia en España de sobrepeso es del 61,6% y de obesidad de 23,8% (OCDE, 2019), y según la encuesta europea de salud del año 2020, la prevalencia de obesidad en población adulta española fue de un 53,6% (INE, 2020).

Del total de personas registradas en España con diabetes, un 30,3% se encuentran sin diagnóstico oficial para la enfermedad, cerca de 1,5 millones de personas conviven con la enfermedad sin saberlo. Se estima que las comunidades autónomas (CCAA) más afectadas son Valencia con 274,568 personas, seguida de Cataluña con 246,406 personas que desconocen el estado de su patología y en tercer lugar Madrid, que calcula cerca de los 211,845 casos (Rojo-Martínez, 2020).

La prevalencia de la diabetes en España actualmente se encuentra en el 14,8%, cada día se diagnostican alrededor de 1.100 personas y nueve de cada diez de los casos son DMT2. En cuanto a la prevalencia ajustada por edad (adultos entre 20 y 79 años), nuestro país ocupa la segunda posición a nivel mundial, con una cifra del 10,3%, siendo Turquía el primero con un valor del 14,5% (FID, 2021). La incidencia ajustada por edad adulta es de 11,6 casos cada 1000 personas (Rojo-Martínez, 2020).

Si hacemos un análisis por CCAA tendríamos que en la región del País Vasco se registró una disminución en el porcentaje de pacientes con diabetes, pasando de un 7,8% en 2018 a un 6,7% en 2020, es decir que cerca de 93.500 personas presentan la patología en dicha región. Ese mismo año, la mayor prevalencia de diabetes se presentó en las Islas Canarias (11,27%), seguido de Aragón (11%), Castilla y León (9,98%) y la Región de Murcia (9,86%), mientras que las más bajas se reportaron en Islas Baleares (4,28%), Melilla (4,65%) y Cantabria (4,91%) (VPM, 2021; Ministerio de Sanidad, 2020a)

Cerca de 408.000 personas presentaron diabetes en el 2021 en la CCAA de Madrid, lo que representa entre un 8 y 10% de la población adulta. Siendo mayor la prevalencia en hombres (12,3%) que en mujeres (6,4%) (Comunidad de Madrid, 2022). En el mismo año las Islas

Canarias registro casi 174.000 pacientes con diabetes, Navarra cerca de las 38,312 personas (10% de la población adulta) (VPM, 2021). La CCAA de Valencia reporto aproximadamente 427.932 personas con diabetes en 2021, lo que representa el 8,2% de la población mayor de 18 años. Si los datos se separan por provincias, se obtiene Valencia está a la cabeza con 210.872 personas, seguido de Alicante con 169.923 y Castellón con 47.137 personas diagnosticadas con diabetes (Valencia plaza, 2021)

La mayoría de las CCAA no presentan datos actualizados, como es el caso de la CCAA de Extremadura cuya última actualización de datos fue en el 2019 con una cifra de 84,330 personas con diabetes según el plan integral de diabetes en Extremadura 2020 – 2024 (Junta de Extremadura, 2020). Mediante notas de prensa se pueden saber datos en otras CCAA, como es el caso de Castilla y León donde reportan que son más de 300.000 mil personas con diabetes en 2021 (Martínez-Miguel, 2022) y Cantabria con una cifra aproximada de 45.000 personas con diabetes para el mismo año.

En Galicia según la encuesta Europea de Salud 2020 hay registrados 1,129 hombres y 1,231 mujeres con diabetes en dicho año (INE, 2020). Según los Indicadores Clave de Sistema Nacional de Salud (INCLASNS) del 2020, dicha CCAA presento una prevalencia media de 7,33% (Ministerio de Sanidad, 2020a). Según notas de prensa cerca de 91.763 gallegos son los afectados por la diabetes, siendo la CCAA con más personas sin diagnosticar la enfermedad (El progreso, 2022). Esto puede ser un reflejo de las consecuencias que puede traer consigo la obesidad mantenida en el tiempo. El Instituto Nutricional de la Población Española (ENPE), pone en manifiesto en una de sus más recientes publicaciones que la región de Andalucía y Galicia presentan la mayor tasa de obesidad (26,7% para ambas), seguido del principado de Asturias (26,2%) y la región de Murcia (25,7%) (Pérez-Rodrigo et al., 2022). Puntualmente, en Galicia aproximadamente 849.000 persona adultas presentan sobrepeso, lo que supone un 39,2% de la población. Además, el 16,5% son personas con obesidad, es decir, aproximadamente 357.200 gallegos adultos (INE, 2020).

#### 1.8.3.1 Coste sanitario de la DMT2 en España

Para evaluar la carga económica que representa la DMT2 en nuestra sociedad, tenemos que tener en cuenta que hay tres tipo de costes: i) costes directos sanitarios, son pagados por el sistema nacional de salud, cubre medicación, visitas sanitarias, pruebas y hospitalización; ii) costes directos no sanitarios, en este van incluidos los cuidados personales formales y no formales, servicios sociales, transporte al centro sanitario o adaptación de las infraestructuras; iii) costes indirectos, que esta constituidos por la pérdida de productividad laboral a causa de la mortalidad prematura o morbilidad. Sabiendo que la DMT2 es una enfermedad crónica y que su prevalencia aumenta considerablemente, España tiene un gasto aproximado de 5.809 millones de euros anuales (8,2% del total de presupuesto del sistema nacional de salud), de los cuales 2.143 millones de euros son debido a las complicaciones de la enfermedad. Cabe mencionar que hay un coste indirecto que ronda los 2.800 millones de euros anuales (FEDE, 2021). Haciendo un análisis individualizado, un paciente que lleve un buen control de la glucosa puede suponer un coste de 883 euros anuales al sistema nacional de salud, mientras que una persona que no lleve un control adecuado puede rondar los 2.133 euros anuales (Salinas, 2021).

La diabetes es un importante problema de salud para España no solo por la alta morbilidad asociada a la propia enfermedad y a sus complicaciones sino también por la gran utilización de recursos sanitarios que supone esta patología. Los pacientes con diabetes tienen una pérdida de expectativa de vida de hasta 15 años, principalmente por problemas cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares es la comorbilidad más común de la DMT2 y es la causa más

frecuente de hospitalización en el territorio español, suponiendo un 14% de los ingresos del sistema nacional de salud, representa 11,9% de los ingresos al año por cada 1000 habitantes (Ministerio de Sanidad, 2022a). Solo en la CCAA de Madrid, haciendo el cálculo promedio del coste de las enfermedades macro y microvasculares, por paciente se gasta alrededor de 4.121,54 euros, de los culés el 66% es debido a las complicaciones macrovasculares asociadas a la DMT2 (FEDE, 2021).

La diabetes es también la principal responsable de las amputaciones no traumáticas y ceguera en edad laboral. De las 19 CCAA de España, solo 7 presentan datos actuales sobre cifras de retinopatía diabética y amputaciones y presentan una tasa de amputaciones de miembros inferiores de 2,9 cada 1000 diabéticos (Ferro, 2022). La CCAA de Valencia es la que presenta mayor número de amputaciones según las cifras del último año, mientras que las Islas Canarias son las que presentan mayor número de retinopatía diabética (Tabla 1.5)(VPM, 2021).

Puntualmente en Galicia se sabe gracias a notas de prensa que del total de amputaciones no traumáticas entre un 40% y 70% están relacionadas con la diabetes. Así mismo, el 84% de las amputaciones que se producen en pacientes con diabetes, se debe a úlceras o pie diabético. El coste hospitalario de cada amputación supone cerca de 25.000 euros por paciente (Ferro, 2022).

Según el informe anual del sistema nacional de salud en 2019, España se gastó 1.705.327,5 millones de euros en el grupo de fármacos usados en diabetes, siendo el grupo que factura un mayor importe de venta al público (Ministerio de Sanidad, 2022a). Puntualmente en 2021 Galicia, presentó un gasto en fármacos de 781,1 millones de euros, un 5,8% más que en el año 2020. Dentro de este gasto, la diabetes es el área terapéutica en la que se destina mayor inversión, destinándose un 22% (Ferro, 2022).

**Tabla 1.5. Porcentaje de retinopatía diabética y cifras de amputaciones de miembros inferiores en algunas CCAA de España**

CCAA	Población Diabética	Año	Retinopatía Diabética	Amputación de miembro inferiores
Aragón	84,300	2021	11 %	110 (75%*)
Extremadura	84,330	2019	9,54 %	161 (79%*)
Islas Canarias	174,000	2021	19 %	365 (78%*)
Navarra	38,312	2021	11 %	90 (83%*)
País Vasco	93,500	2020	8 %	261 (89%*)
Región de Murcia	102,167	2018	13 %	198 (78%*)
Valencia	427,932	2021	11 %	697 (82%*)

CCAA: Comunidad Autónoma. \* porcentaje de amputaciones que ocurrieron en el sexo masculino.

Fuente: Elaboración propia a partir de Variaciones en la práctica médica, ciencia de datos 2021(VPM, 2021)

La falta de información sobre la DMT2 se traduce en falta de adherencia al tratamiento, lo que conlleva costes para el sistema sanitario y aumento de cifras de muertes. En 2021 se registraron entre 6 y 7 millones de muertes a causa de la diabetes en todo el mundo. Concretamente se estima que en España al día fallecen una media de 70 personas a causa de esta enfermedad (FID, 2021). En 2020, se produjeron 493.776 defunciones, donde 11.297 muertes se atribuyen a la diabetes y sus complicaciones. Dentro de las muertes por diabetes, 5.084 fueron en población masculina, mientras que 6.213 en población femenina (INE, 2020).

Según registro INCLASNS del 2020, las CCAA con mayor tasa de mortalidad prematura ajustada por edad fueron Ceuta con 21,83 y Melilla con 18,24 defunciones por cada 100000

habitantes. Mientras que las CCAA de Madrid con 2,1 y Galicia con 2,9 son las que presenta menor mortalidad a causa de la diabetes (Figura 1.8). Cabe mencionar que, en la CCAA de Galicia, se producen menos fallecimientos en el sexo femenino (1,64 por 100000 habitantes) que en el sexo masculino (4,42 por 100000 habitantes)(Ministerio de Sanidad, 2020a).

Conocer la tendencia de la mortalidad de la DMT2 es primordial para establecer políticas sanitarias que mejoren la salud de la población e intentar disminuir las desigualdades entre comunidades autónomas. Realizar un seguimiento adecuado y educar al paciente frente a la enfermedad que padece podría haber evitado unas 18,400 muertes, según declaraciones del presidente de la Federación Española de Diabetes Juan Francisco Perán, en la rueda de prensa del día mundial de la diabetes.

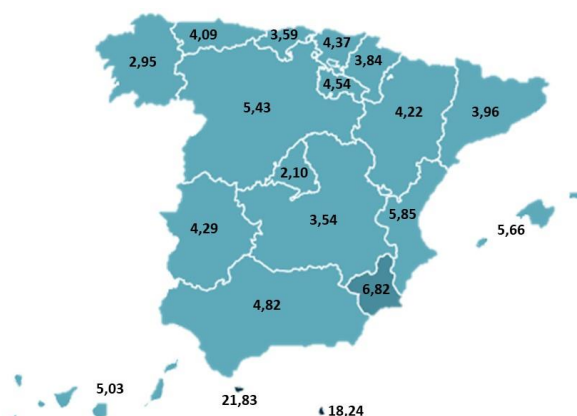


Figura 1.8. Tasa de mortalidad prematura por diabetes mellitus, ajustada por edad, por 100000 habitantes en 2020 según comunidades autónomas de España  
Fuente: imagen modificada de INCLASNS 2020. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

## 1.9. MICROBIOTA INTESTINAL

### 1.9.1. Composición y Función

La MI es el término que recibe el ecosistema dinámico y complejo compuesto mayoritariamente por bacterias y otros comensales como arqueas, hongos, virus y protistas que residen en el intestino humano (Matijašić et al., 2020). Durante los últimos años, estudios científicos corroboran que la MI juega un papel importante en el organismo humano, se sabe que la interacción entre la dieta y la MI es mutua ya que actúa sobre los nutrientes digeridos y al mismo tiempo, estos tienen un impacto fuerte en la composición de esta.

Actualmente, la capacidad para estudiar la composición de la MI ha mejorado sustancialmente, gracias a métodos de secuenciación de alto rendimiento. La secuenciación del gen del ARN ribosómico (ARNr)16S es un enfoque habitual, ya que este gen se encuentra en todas las bacterias y arqueas, y contiene nueve regiones variables (V1 – V9) que permite distinguir fácilmente entre las diferentes clasificaciones taxonómicas bacterianas (Meijnikman et al., 2018); Chakaroun et al., 2020; Fan & Pedersen, 2020). Gracias a estudios metagenómicos (estudio del material genético de dichos microorganismos), se sabe que la MI consta de más de 1500 especies, distribuidas en 5 filos, principalmente: Bacteroidetes y Firmicutes, Proteobacterias, Actinobacteria y Verrucomicrobia. En una persona sana, el 90% de las especies bacterianas presentes, pertenecen a los filos de Bacteroidetes y Firmicutes, seguido de Proteobacterias, Fusobacterias, Firmicutes, Actinobacteria y Verrucomicrobia (Icaza-Chávez,

2013; Kim & Jazwinski, 2018; López-Goñi, 2018). Cabe decir que, aunque el filo Proteobacteria se relacione con un estado de salud en el individuo, se ha encontrado que podría ser un marcador potencial de alteración en la MI, puesto que se localiza en mayor porcentaje en individuos con riesgo de enfermedad (Shin et al., 2015).

La MI varía a lo largo del tracto intestinal y su crecimiento está condicionado por factores como el pH, la concentración de oxígeno y la disponibilidad de nutrientes (Figura 1.9)(Fan & Pedersen, 2020). Una MI saludable se caracteriza por tener un mayor número de especies identificadas que habitan establemente en un nicho y que son capaces de convivir en un estado de equilibrio caracterizado la relación de comensalismo y mutualismo con el huésped, de modo que tanto el hospedador como sus huéspedes se ven beneficiados por la simbiosis y que, al mismo tiempo, se ve asociada con el estado de salud del hospedador. En el caso contrario encontramos el termino disbiosis, que se define como un desequilibrio que implica perturbación del estado de simbiosis y se reconoce por cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la MI. La disbiosis se caracteriza por la pérdida o representación insuficiente de especies beneficiosas y un aumento de la abundancia de especies patobiontes o patógenos oportunistas (Kinashi & Hase, 2021) .

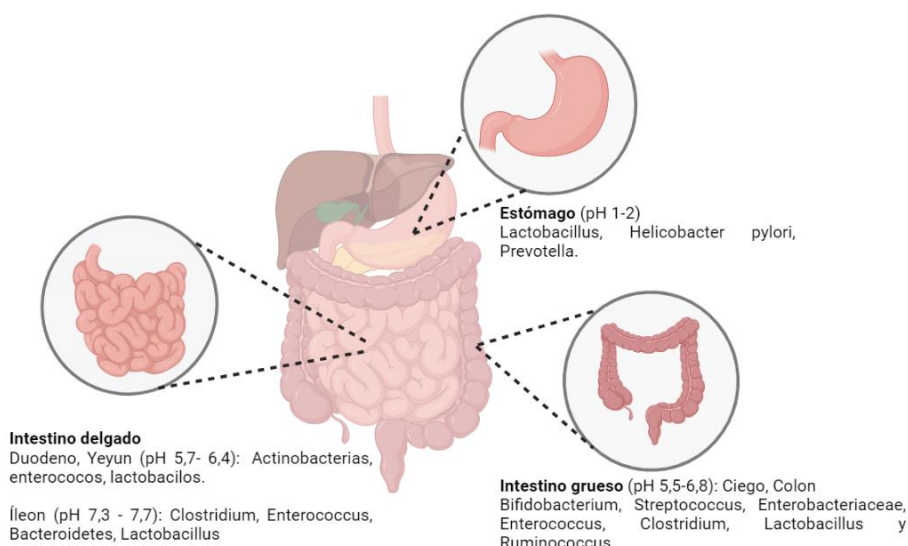


Figura 1.9. Composición de bacterias según el tramo del tubo digestivo

Fuente: Elaboración propia.

Una de las funciones principales de la MI es asegurar los nutrientes para las células intestinales y metabolizar los productos no digeridos de la dieta, como es el caso de las proteínas y la fibra dietética (Adak & Khan, 2019). También cumple otras funciones como ayuda a obtener energía a partir de carbohidratos no digeribles e interviene en la síntesis de vitaminas (Yang et al., 2021). Además, la MI tiene una comunicación directa con la barrera intestinal, mediante una interacción coordinada y compleja realizan diferentes mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que contribuyen en la homeostasis y salud del cuerpo humano (Di Tommaso et al., 2021).

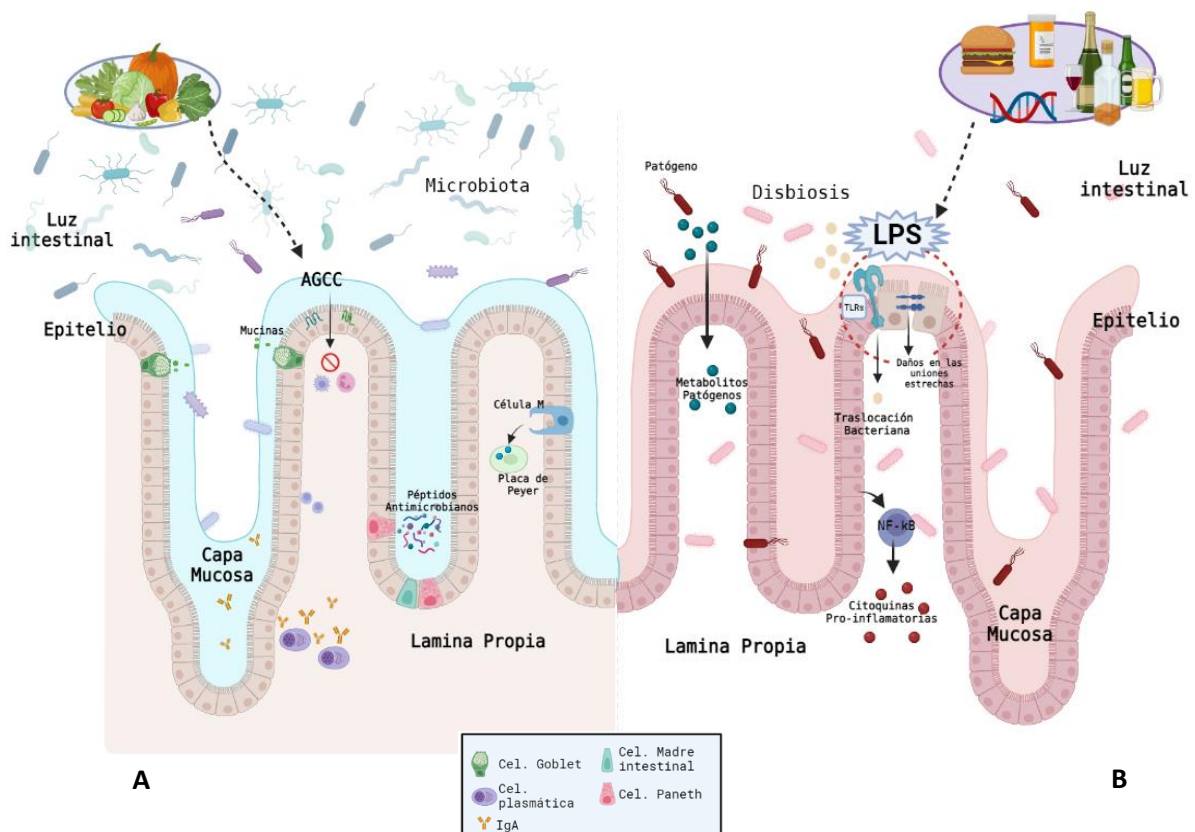
### 1.9.2 Estructura y función de la barrera intestinal

La barrera intestinal representa una unidad funcional responsable de dos funciones primordiales para la supervivencia del individuo: permitir la absorción de nutrientes y defender al organismo de la penetración de macromoléculas no deseadas. Dicha barrera está compuesta

por tres capas: I. Capa mucosa; II. Epitelio Intestinal y III. Lamina propia o capa interior. De forma resumida las funciones que cumple cada capa son las siguientes:

- I) La capa mucosa se encuentra recubriendo el epitelio intestinal, está compuesta por moco, agua y glicocáliz secretado por células caliciformes o células Goblet. La función que desempeña dicha capa es proteger las células intestinales de los agentes externos, evitando o previniendo la adherencia de bacteriana y facilitar la absorción de nutrientes (Paone & Cani, 2020).
- II) El epitelio intestinal está formado por una monocapa polarizada de células individuales epiteliales conectadas entre sí y unidas a la membrana basal mediante complejos proteicos que proporcionan al epitelio la estructura y la actividad necesaria para llevar a cabo bien sus funciones. Mediante esta capa se regula el transporte de agua y de los nutrientes a los tejidos de huésped gracias a procesos de transporte activo o pasivos desde la luz intestinal al interior de la mucosa, desde donde pueden acceder al torrente circulatorio.
- III) La lámina propia se encarga de hacer una distinción entre agentes patógenos, microorganismos comensales y antígenos inoos para generar una respuesta inflamatorio local adecuada en el caso de que exista una alteración estructural de la barrera epitelial. La primera respuesta inmunitaria que se activa es inespecífica y es llevada a cabo por el sistema inmunitario innato, formado macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y células *Natural Killer*. Dichas células reconocen patrones asociados a patógenos. La segunda respuesta inmunitaria que se activa es la específica y es llevada a cabo por el sistema inmunitario adaptativo, donde se incluyen los linfocitos T y B que inducen a la respuesta específica y de memoria frente a ciertos antígenos.

La integridad de estas estructuras es necesaria para el mantenimiento de la función de la barrera intestinal normal (Figura 1.10A), la desregulación de cualquiera de los componentes antes mencionados se ha visto implicado en trastornos gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable, el crecimiento excesivo del intestino delgado y la intolerancia alérgica a los alimentos. Cabe mencionar que la disbiosis en la MI favorece el sobrecimiento de patógenos y la inhibición de bacterias simbióticas, lo cual genera una degradación del moco intestinal permitiendo la permeabilidad de la barrera intestinal (Figura 1.10B) (Yang, 2021). En condiciones de normales el aumento de la permeabilidad es insuficiente para causar enfermedad intestinal, ya que la barrera epitelial tiene la capacidad de restablecerse una vez ha cesado el estímulo inductor. Sin embargo, en ciertas condiciones patológicas, la capacidad de autorregulación se puede perder y contribuir el incremento de la permeabilidad, facilitando la inflamación intestinal crónica.



**Figura 1.10. Composición de la barrera intestinal. A) barrera intestinal en eubiosis, B) barrera intestinal en disbiosis. AGCC: ácidos grasos de cadena corta; LPS: lipopolisacáridos.**  
Fuente: Elaboración propia.

### 1.9.3. Factores que afectan a la Microbiota Intestinal

La dieta es uno de los principales factores que modulan la composición de la MI, influye directamente en la homeostasis y en los procesos biológicos del huésped a través de los metabolitos derivados de la fermentación microbiana de los nutrientes, puntualmente mediante los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (Gentile & Weir, 2018). Algunas dietas como por ejemplo la dieta occidental, caracterizada por su alto contenido en grasas totales, proteínas animales y azúcares refinados generan una disbiosis (desbalance del equilibrio microbiano del microbiota normal) en la MI, aumentando bacterias como *Bacteroides* spp y *Ruminococcus torques*, *Enterobacterias*, *Bilophila*, *Alistipes* y *Akkermansia* y disminuyendo otras como *Bifidobacterias*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Lactobacillus* y *Prevotella* (Rinninella et al., 2019). Por el contrario, las dietas vegetarianas están relacionadas con la salud, la variación de las especies y el predominio de Firmicutes y Bacteroidetes. Por ejemplo, el consumo de fibra dietética es esencial para mantener la integridad de la función de la barrera mucosa del intestino (Hervert-Hernández, 2021).

La edad del huésped es otro de los factores que influye significativamente a la composición de la MI. Los cambios en los hábitos alimentarios con el proceso de envejecimiento pueden estar relacionados con los diversos estilos de vida y cambios fisiológicos. Cambios como la disminución de la dentición y función salival, disminución de la digestión y absorción, así como cambios en el apetito y el consumo de medicamentos. De forma general la MI de las personas

mayores se caracteriza por una disminución de la diversidad microbiana, especies productoras de AGCC y un aumento de patógenos oportunistas (Biagi et al., 2016; Biagi et al., 2017).

El material genético del huésped afecta la riqueza de especies y la abundancia de taxones individuales y también contribuye a la variación en la susceptibilidad a los patógenos. Estudios realizados han demostrado que filos como Firmicutes, Actinobacteria, Tenericutes y Euryarchaeota son heredados (Garmaeva et al., 2019).

La ingesta de antibióticos se considera un arma de doble filo debido a que destruye tanto las bacterias beneficiosas como los patógenos, lo que promueve una alteración de la MI. Los efectos de los antibióticos en la MI dependerán del tipo, la duración del tratamiento y la dosis. Por ejemplo, el uso prologado de clindamicina provoca cambios en la microbiota sin recuperación de la variedad Bacteroidetes. Tratamientos con vancomicina provoca la reducción de Bacteroidetes, *Fuminococcus* y *Faecalibacterium*, pero aumenta las especies de Proteobacteria (Jernberg et al., 2007; Isaac et al., 2017).

El estilo de vida del huésped también influye en la MI, por ejemplo, se ha demostrado que el ejercicio o actividad física conduce a un aumento de la diversidad de la MI. Investigaciones en humanos han demostrado que el ejercicio aumenta las concentraciones de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia* (Clarke et al., 2014). Y está claro que la ingesta de bebidas alcohólicas y el consumo de cigarrillos afectan la MI.

#### 1.9.4. Microbiota intestinal y obesidad

Numerosos trabajos publicados han demostrado que la MI, y más concretamente los cambios en su composición y diversidad, juegan un papel importante en el desarrollo de trastornos metabólicos, especialmente en la obesidad y la diabetes (Andersson et al., 2008; Jang et al., 2008; Klindworth et al., 2013). La MI se reconoce cada vez más como una parte fundamental que vincula los genes, el medio ambiente y el sistema inmunitario; involucrada en la regulación de la función metabólica, el desarrollo de inflamación de bajo grado y la regulación del equilibrio energético (Álvarez et al., 2021).

Estudios realizados tanto en animales como en seres humanos han demostrado cambios en la composición y función metabólica de la MI. Cuando existe un exceso de grasa las concentraciones colónicas de Firmicutes aumentan más de un 50% mientras que las de Bacteroides disminuyen correlativamente comparado con sujetos normopeso (Cheng et al., 2012; Saad et al., 2016). Al igual que se ha descrito que la composición de la MI de individuos obesos se caracteriza por una disminución de géneros como *Akkermansia*, *Alistipes*, *Faecalibacterium* y *Oscillibacter* (Castaner et al., 2018; Thingholm et al., 2019) y un aumento de *Staphylococcus* y *Clostridium* (Collado et al., 2010; Santacruz et al., 2010; Damms-Machado et al., 2015; Remely et al., 2015), *Akkermansia muciniphila*, se encuentra asociada al mantenimiento de la barrera intestinal, el aumento de esta bacteria se relaciona positivamente a la tolerancia a la glucosa y la acción adecuada de la insulina (Abuqwider et al., 2021). *Alistipes*, es productor de propionato, que sirve como fuente de energía para las células epiteliales, también se transfiere al hígado donde desempeñan un papel importante en la gluconeogénesis y también de acetato que es esencial para el crecimiento de más bacterias, mientras que *Faecalibacterium* y *Oscillibacter* son productoras de butirato, el cual se ha relacionado con efectos antiinflamatorios.

### 1.9.5. Microbiota intestinal y DMT2

Numerosos estudios han demostrado una asociación significativa entre los cambios en el perfil de composición de la MI y el desarrollo de diabetes (Sharma & Tripathi, 2019; Singer-Englar et al., 2019; Iatcu et al., 2021; Lau et al., 2021; Yang et al., 2021). A pesar de la variedad de estudios entorno a este tema, sigue sin estar claro si los cambios en la MI es la causa o la consecuencia de dicha patología, lo que sí está claro es que su composición tanto de abundancia como de diversidad es un indicativo de enfermedad o salud.

En cuanto a la composición de la MI en la patología de la DMT2, estudios de casos frente a controles basados en el análisis del metagenoma han observado una disbiosis entre los pacientes con DMT2. Esto ocurre por la destrucción de la barrera intestinal, alimentos ricos en grasas y azúcares, además de inducir a la obesidad aumentan la permeabilidad intestinal (Chassaing et al., 2015). Al igual que se ha demostrado que las alteraciones en la composición de la MI están relacionadas con la translocación bacteriana y endotoxemia metabólica de lipopolisacáridos (LPS), la cual desencadena una respuesta inflamatoria característica de la DMT2 (Iatcu et al., 2021). Los LPS promueven el estado inflamatorio debido a que son reconocidos por receptores de membrana de Cluster de diferenciación 14 (CD14) y el receptor tipo Toll 4 (TLR4), los cuales son expresados en la superficie de la membrana plasmática de los macrófagos; este reconocimiento activa la ruta de señalización del factor nuclear potenciador de las cadenas  $\kappa$  de las células  $\beta$  activadas (NF- $\kappa$ B) lo que lleva a la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) (Crocì et al., 2021). También, la hiperglucemia presente en personas con DMT2, inhibe la integridad de las uniones estrechas y las conexiones adhesivas de forma bidireccional e independiente del transportador GLUT-2, lo que acelera la destrucción de la barrera intestinal (Thaiss et al., 2018).

Mediante el análisis de metagenoma en población europea, se ha visto que pacientes con DMT2 presentan una descompensación entre los filos Bacteroidetes y Firmicutes (Mazloom et al., 2019). Las personas con dicha patología presentan una mayor abundancia de *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* y *Escherichia coli*, bacterias que pueden secretar enzimas metabólicas y generar la lisis de la mucina contribuyendo en la destrucción de la barrera intestinal. Por el contrario, en el perfil metagenómico de personas con DMT2 se ha visto una disminución en la abundancia de bacterias productoras de butirato, incluidas *Roseburia*, *Eubacterium eligens*, *Bacteroidetes intestinalis* y algunas especies de *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Faecalibacterium*, bacterias que se asocian positivamente con una mayor sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (Karlsson et al., 2013; Yang et al., 2021). Al igual que la falta de bacterias como *A. muciniphila* y *Faecalibacterium prausnitzii*, dejan sin protección la barrera intestinal y se asocian directamente con el riesgo de SM (Zhou et al., 2021).

De igual forma, se ha demostrado que existen bacterias que ejercen un papel protector al disminuir el riesgo de desarrollar diabetes, mediante la reducción de los marcadores proinflamatorios y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Bacterias como *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus casei*, *Roseburia intestinalis*, *A. muciniphila* y *Bacteroides fragilis*, han demostrado que mejoran el metabolismo y la sensibilidad a la insulina y suprimen las citocinas proinflamatorias (Yoon et al., 2021).

En resumen, cada vez más estudios que demuestran que la composición de la MI está estrechamente relacionada con la DMT2. La disbiosis en la microbiota intestinal conduce a la disminución de la fluctuación de los factores bioquímicos y el contenido de AGCC, ácidos biliares, péptidos reguladores endocrinos (PYY, GLP-1), y el aumento del contenido de LPS en sentido inverso, induciendo posteriormente la aparición de RI y DMT2. Al mismo tiempo

dichos estudios han demostrado que una cantidad adecuada de AGCC exhiben efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa a través de múltiples vías, incluida la activación de los receptores de hormonas intestinales. Puntualmente, los ácidos grasos de cadena corta pueden unirse al receptor acoplado a la proteína G 41 y 43 (GRP-41 y GRP43), expresado en células L enteroendocrinas, estimulando la liberación de péptidos similar al GLP-1 y péptido YY (Fan & Pedersen, 2021). El aumento de GLP-1 promueve la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la biosíntesis de la insulina, la inhibición de la secreción del glucagón disminuye la inflamación y la apoptosis (Müller et al., 2019), mientras que el PYY se relaciona con el aumento del tránsito intestinal y la reducción del apetito (Stahel et al., 2019).

Es por lo que una MI equilibrada no solo podría promover un metabolismo adecuado del cuerpo, sino que también, podría fortalecer la función inmunológica dado que representa un importante factor modificable que hay que tener en cuenta al desarrollar enfoques de medicina de precisión para prevención y/o retrasar la DMT2.

### **1.9.6 Opciones para modular la MI en estado de DMT2.**

Existen varias estrategias terapéuticas para equilibrar el ecosistema intestinal, algunas de ellas pueden ser:

#### **1.9.6.1 Dieta**

La MI responde rápidamente a los cambios en los patrones dietéticos, probablemente como consecuencia de la disponibilidad de nutrientes, aunque los cambios son sutiles dentro de la composición global, ya que se ha demostrado que los enterotipos serán diferentes cuando la dieta habitual es mantenida por un plazo largo (Wu et al., 2011).

Es por esto que, una dieta equilibrada en la que se incluyan proteínas, carbohidratos y grasas es el método más adecuado para modular el microbiota intestinal. Se sabe que el consumo de proteínas de origen animal genera el enriquecimiento de bacterias tolerantes a la bilis, tales como *Alistipes*, *Bilobhila* y *Bacteroidetes* y la disminución de bacterias que son capaces de metabolizar polisacáridos de origen vegetal como *Roseburia*, *R. bromii* y *E. rectale* (David et al., 2013). El consumo de carbohidratos (digeribles y no digeribles) accesible para la microbiota que forma parte de la fibra dietética, se asocia con un enriquecimiento de *Bifidobacterium* y una inhibición del crecimiento de *Clostridia*. En cuanto al bajo consumo de grasas en la dieta se sabe que favorece el aumento de *Bifidobacterium* observándose reducciones en la glucosa en ayunas y la cantidad de colesterol total circulante (Eid et al., 2014).

#### **1.9.6.2 Probióticos y Prebióticos**

Los probióticos son microorganismos vivos que se consideran seguros y aumentan la vida saludable de una persona cuando se toman en una cantidad adecuada. Dichos microorganismos demuestran permanecer activos y vitales en el ambiente intestinal y resistentes al ambiente gastrointestinal (Kim et al., 2019a). Mientras que los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que estimulan selectivamente el crecimiento y la activación de especies bacterianas en el intestino que tienen una influencia positiva en la salud del organismo del huésped (Quigley, 2019).

La suplementación con probióticos y prebióticos pueden mejorar la función de la barrera intestinal y mantener la homeostasis inmunológica. Bacterias como *A. muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *F. prausnitzii* y *Bifidobacterium longum*, protegen la barrera intestinal y suprimen la inflamación al promover la diferenciación de las células caliciformes, aumentando

el espesor de la capa mucosa y mejorando la función de las uniones estrechas (Castaner et al., 2018).

#### 1.9.6.3 Trasplante de Microbiota Fecal

El trasplante de materia fecal (TMF), es el proceso de trasplante de microorganismos fecales de personas sanas a pacientes que presentan una patología concreta, con el fin de manipular la composición de la microbiota del destinatario y contribuir al tratamiento (García-García-de-Paredes et al., 2015). Los TMF tiene un buen efecto terapéutico y una baja incidencia de reacciones adversas graves. Estudios previos han demostrado que la transferencia de bacterias intestinales de donantes sanos hacia receptores con DMT2, pueden aumentar la sensibilidad a la insulina y la diversidad de la MI (Cai et al., 2018).

#### 1.9.6.4 Fármacos

La metformina es uno de los medicamentos más utilizado en el tratamiento para la DMT2. Estudios científicos han demostrado que dicho medicamento no solo presenta ventajas para el control de hiperglucemia, sino que también modifica la composición de la MI favorablemente mediante la secreción de GLP-1 y la supresión de ácidos biliares séricos, que se correlacionan positivamente con los cambios en la relación Bacteroidetes/Firmicutes (Sharma & Tripathi, 2019). También se ha demostrado que la metformina presenta la capacidad de inducir la expresión de mucinas similares a la bacteria *Akkermansia muciniphila*.

### 1.10. INFLUENCIA DE LA GENÉTICA

Actualmente vivimos en una epidemia mundial de diabetes, obesidad y SM, cada una creada por interacciones complejas entre el medio ambiente y la genética. Se sabe que la etiología de la diabetes es muy diversa y los factores de riesgo tanto ambientales como genéticos son distintos para cada tipo de diabetes. Genéticamente se diferencian dos tipos de diabetes, por un lado, la monogénica, causada por la modificación de un único gen y, por otro lado, la poligénica, causada por modificaciones en un amplio número de genes relacionados con la síntesis y metabolismo de la glucosa. Por ejemplo, la DMT2 está dentro de la diabetes poligénica.

Como se ha venido explicando a lo largo de este trabajo, se sabe que los factores ambientales como la dieta y el estilo de vida tienen más peso en el desarrollo de la DMT2 que la carga genética, sin embargo, existen razones bien fundamentadas para pensar en la influencia genética en el desarrollo de esta patología. Se sabe que cerca del 40% de los pacientes con DMT2 tienen al menos un familiar que también presenta la patología. También se ha visto que los hijos de pacientes diabéticos tienen alterado el metabolismo no oxidativo de la glucosa, presentando resistencia a la insulina años antes de que la hiperglucemia se manifieste (Doria et al., 2008). Además, se sabe que la prevalencia de la DMT2 es diferente en los distintos grupos étnicos, aunque estos convivan en una misma zona (Golden et al., 2019).

El desarrollo y avance de la biología molecular permite que se realicen diferentes estudios entorno al genoma humano, especialmente en estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus singlas en inglés), mediante el cual se han identificado al menos 80 regiones génicas (genes y variantes genéticas) implicadas en el riesgo de desarrollar DMT2 (Huerta-Chagoya et al., 2016). Entre la lista de los genes que se ha analizado con mayor frecuencia y en los que se encuentra una constante asociación al desarrollo de DMT2, se encuentran variables como *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*, *NOTCH2*, *WFS1*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *JAZF1* y *HHEX*. Todos estos genes están implicados en procesos del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos y relacionados con el efecto de la proliferación, generación y

apoptosis de las células  $\beta$  pancreáticas (Figura 1.11) (Lyssenko et al., 2008; Bankura et al., 2022).

Hasta el momento el gen más estudiado en cuanto a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) es el gen *TCF7L2*, también conocido como TCF-4 o proteína que interactúa con  $\beta$ -catenina. Clínicamente los individuos portadores del genotipo *TCF7L2* tienen una secreción de insulina reducida y estadísticamente los portadores de los alelos homocigotos de riesgo tienen el 12% más de probabilidad de desarrollo de DMT2 (Doria et al., 2008). El siguiente SNP más estudiado y relacionado con la DMT2 es el transportador de membrana de zinc que se expresa en muchos de los islotes pancreáticos (*SLC30A8*), las células que sobreexpresan este gen, muestran una mayor secreción de insulina estimulada por glucosa (Tamaki et al., 2013). El polimorfismo rs13266634 de dicho SNP se asoció con la función reducida de las células  $\beta$  y con un aumento del 14% en la abundancia de la diabetes cuando se porta el alelo de riesgo (C) (Rutter & Chimienti, 2015).

En la actualidad, los estudios genéticos pueden facilitar la identificación del riesgo a padecer DMT2 y establece un puente hacia las estrategias terapéuticas adecuadas para cada caso. La identificación adecuada de variantes patogénicas y una mejor comprensión en las interacciones de los genes y de estos con el medio ambiente mejoraran la comprensión de la fisiopatología de la DMT2, así como las aplicaciones clínicas de los marcadores genéticos predictivos disponibles y la futura aparición de genes, en consecuencia, mejorara el manejo clínico de la diabetes, dando calidad de vida a los pacientes.

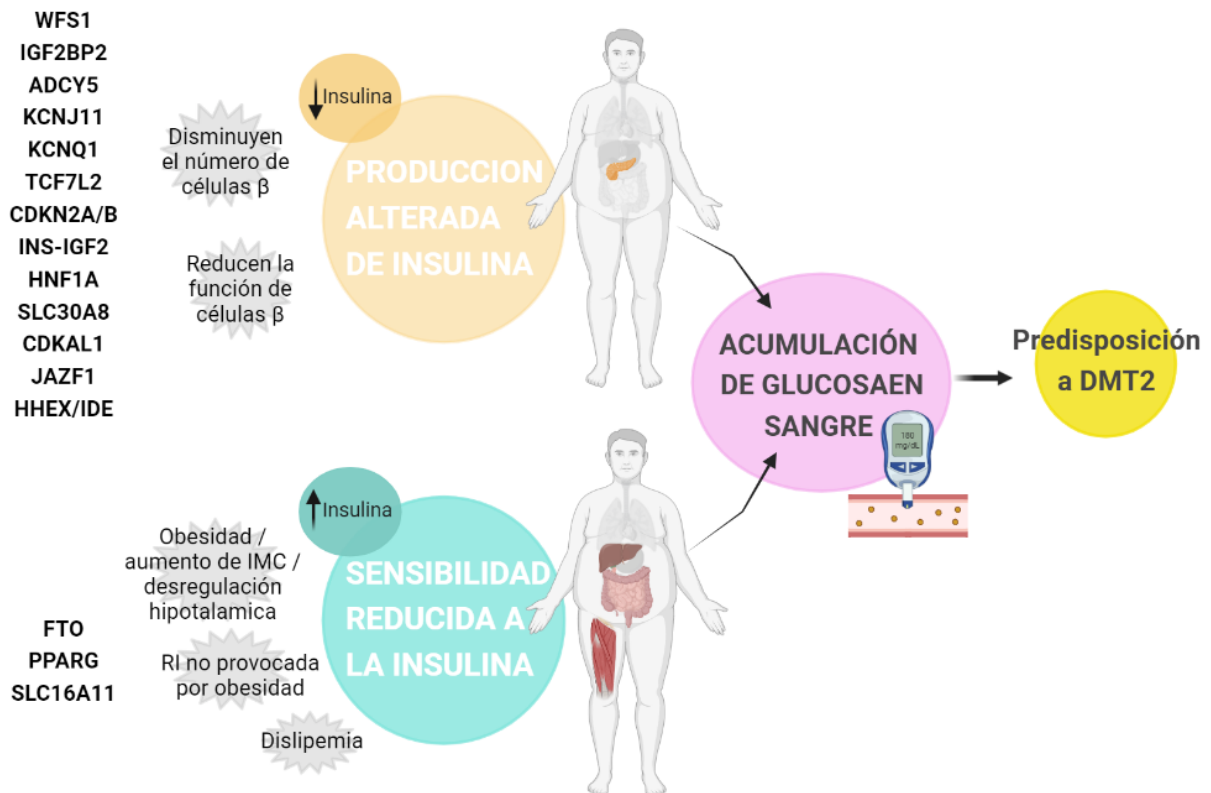


Figura 1.11. Variantes genéticas implicadas en el desarrollo de la Diabetes Mellitus Tipo 2  
Fuente: Modificada de informe de resultados DIABETES Predict (PATIA).

En el caso de la obesidad, la evidencia científica ha puesto en manifiesto que los factores genéticos están relacionados directamente en el 50 – 70% de casos de obesidad. La obesidad es una patología compleja que presenta interacción con múltiples variables genéticas y el ambiente (González Jiménez, 2011). Algunos de los principales genes que se encuentran implicados en el desarrollo de obesidad codifican péptidos orientados a transmitir señales de hambres y saciedad, crecimiento y diferenciación de adipocitos y genes implicados en el control del gasto energético (Farooqi, 2011).

Según la etiología se puede clasificar en tres grupos los genes implicados en el desarrollo de esta patología. El primero, obesidad monogénica. Este tipo de obesidad se debe a mutaciones localizadas en un único gen heredado de forma mendeliana y representa entorno al 5% de los casos de obesidad no Servera (Martos-Moreno et al., 2017). Entre ellos se encuentra, uno de los genes más conocidos relacionados con la obesidad, el gen *FTO*, que se ha encontrado asociado al índice de masa corporal y al riesgo de obesidad en diversas poblaciones (Mizuno, 2018). Los estudios han sugerido que las variaciones en el gen *FTO* pueden conducir a un mayor riesgo de obesidad al alterar la regulación del apetito, el gasto energético y el procesamiento de las grasas alimentarias (Cecil et al., 2008). Igualmente, se pueden encontrar genes como el receptor 4 de la melanocortina (*MC4R*), que interviene en la regulación del apetito y el equilibrio energético (Khera, 2019), el gen Proopiomelanocortina (*POMC*), que desempeña un papel en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético, o el gen de la leptina (*LEP*), relacionada con la obesidad, ya que a través de su unión al receptor de leptina (*LEPR*), envía la señal de saciedad al cerebro reduciendo la ingesta de alimentos.

El segundo, obesidad poligénica u obesidad común, causada por modificaciones en un amplio número de genes relacionados con la regulación de la ingesta, el metabolismo de los lípidos y la acumulación del tejido adiposo. La obesidad poligénica representa entre el 40 – 70% de los casos de obesidad (Martos-Moreno et al., 2017). Se calcula que más de 500 genes pueden estar implicados en la regulación del peso corporal y el almacenamiento de grasa, y que cada gen contribuye sólo en una pequeña proporción al riesgo global de obesidad de un individuo (Locke et al., 2015). El estudio realizado por Shungin y colaboradores (2015) y publicado en la revista *Nature Genetics*, identificó 13 nuevos loci genéticos asociados a la obesidad, descubriendo que estos loci estaban enriquecidos en genes implicados en el desarrollo y la función del sistema nervioso central, así como en el metabolismo de los lípidos y la señalización de la insulina (Shungin et al., 2015).

En tercer lugar, se encuentra la obesidad sindrómica. La cual está asociada a síndromes genéticos o afecciones medicas como el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Bardet-Biedl que están acompañados de alteraciones hipotalámicas determinantes de su hiperfagia y por consiguiente de su obesidad (Shungin et al., 2015).

## 2. OBJETIVOS

Teniendo que la obesidad combinada con factores ambientales es la principal causa en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y que la Comunidad Autónoma de Galicia presenta una de las tasas más altas de obesidad en España, el **objetivo general** de esta tesis doctoral es el estudio de los factores de riesgo de la población gallega y la búsqueda e identificación de biomarcadores predictivos para obesidad y DMT2.

Para alcanzar el objetivo principal se han marcado los siguientes **objetivos específicos**:

1. Evaluar si la puntuación FINDRISC es válida para valorar el riesgo de desarrollar DMT2 en población gallega.
2. Evaluar los parámetros antropométricos y valores bioquímicos como factores de riesgo para el desarrollo de DMT2 en la población gallega.
3. Evaluar si la genética relacionada con obesidad y DMT2 influye en el desarrollo de dichas patologías en población adulta gallega e identificar posibles biomarcadores predictivos.
4. Evaluar las adecuaciones de la población gallega en función de las ingestas dietéticas de referencias para la población española.
5. Evaluar la relación patogénica entre microbiota intestinal y enfermedades metabólicas e identificar posibles biomarcadores para la población gallega. Análisis enfocado desde las variables de la influencia del índice de masa corporal, alteración de los niveles de la glucosa y la presencia de síndrome metabólico.



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo de tesis doctoral forma parte del proyecto “Obesidad y Diabetes en Iberoamerica: Factores de riesgo y nuevos biomarcadores patogénicos y predictivos”, financiado por el programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CyTED), proyecto IBEROBDIA (918PTE0540) y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, a través del programa estatal de I+D+I “programación Conjunta Internacional” proyecto PCI2018-093245. Para realizar este proyecto, se obtuvo la aprobación del Comité de Ético del Sistema de Salud de la Comunidad Autónoma de Galicia (SERGAS, Xunta de Galicia), con código 2018/270 (Anexo II).

El estudio siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki en cuanto a la privacidad y consentimiento informado (Asociación Médica Mundial, 2017). Todos los datos fueron tratados de acuerdo con la ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y de garantía de los derechos digitales (BOE-A-2018-16673, 2018).

#### 3.1. RECLUTAMIENTO DE VOLUNTARIOS

Los voluntarios fueron reclutados de forma presencial entre diciembre del 2018 y marzo del 2020, usando material de divulgación en el que se incluyeron, folletos, volantes informativos y anuncios en prensa local en diferentes localidades de la comunidad autónoma de Galicia (Figura3.1). Además, se realizaron jornadas informativas gratuitas en Asociaciones de Amas de Casa, Consumidores y Usuarios de las ciudades de Lugo y A Coruña. Se difundió la información del proyecto entre el personal de la Universidad Santiago de Compostela (campus Lugo) y durante el Día Internacional de la Diabetes (14 de noviembre) se puso un stand informativo en un gran centro comercial de la ciudad de Lugo.

Se contó con la colaboración y participación de los familiares de la Asociación de Diabetes de las ciudades de Ferrol y La Coruña. Médicos del centro de salud de Betanzos y del centro de salud del sagrado corazón de Lugo, prestaron su colaboración para el reclutamiento de voluntarios en su consulta de atención primaria.

Las jornadas de reclutamiento presencial de voluntarios se vio interrumpida con la llegada de la emergencia sanitaria por Covid-19 en marzo 2020. Dicha situación obligo a modificar y reestructurar la fase de reclutamiento, pasando a ser telemática mediante el formato de encuestas de Microsoft Forms (Office 365, Microsoft).

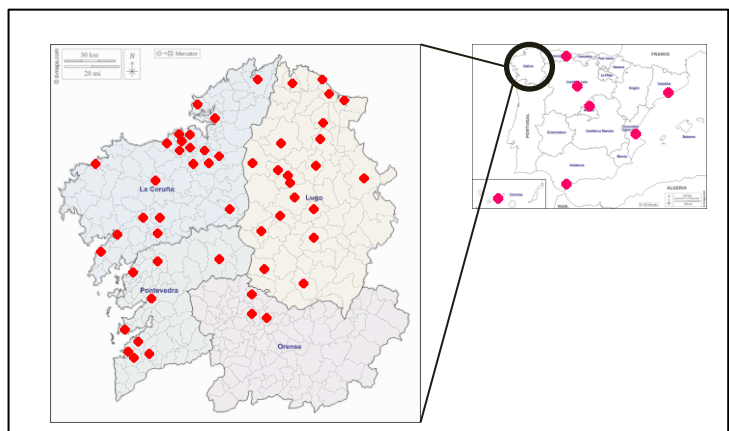


Figura 3.1. Mapa de distribución de voluntarios que participaron durante el reclutamiento.

Fuente: Elaboración propia

### 3.2. PROTOCOLO DE RECLUTAMIENTO

Todos los voluntarios interesados en la participación del proyecto de investigación leyeron la “Hoja de Información al Participante” (Anexo III), donde se detallaron las condiciones de la investigación y objetivos del estudio. Igualmente, en dicha información se destacan el carácter voluntario de la participación, la posibilidad de abandonar el estudio cuando se desee y el tratamiento anónimo de los datos con fines exclusivos de investigación.

Para iniciar el proceso de participación, cada voluntario debía firmar por duplicado el “Consentimiento Informado” (Anexo IV), el cual quedaba en custodia del jefe del grupo de investigación. Para dar cumplimiento a la Ley de Protección de Datos, a cada documento se le asignó una codificación combinando letras y números para la posterior identificación de las muestras. Mediante este documento los voluntarios autorizaban la toma y entrega de muestras biológicas y la realización de sus análisis correspondientes.

Esta tesis doctoral fue dividida en diferentes segmentos para cumplir con los objetivos propuestos anteriormente (Figura 3.2).

- En la primera parte se analizaron datos provenientes de encuesta FINDRISC (n=397).
- En la segunda parte se tomaron medidas antropométricas y se analizaron parámetros bioquímicos de la población reclutada (n=102).
- En la tercera parte se analizaron las variantes genéticas relacionadas con la obesidad y el desarrollo de DMT2 de las personas que presentaban factores de riesgo (n=90).
- En la cuarta parte se realizó la valoración de la dieta en función de las ingestas dietéticas de referencia y los objetivos nutricionales para la población española (n=108).
- Por último, en la quinta parte se analizó el perfil taxonómico de la MI (bacterias y hongos) de los participantes con obesidad y que presentaban mayor riesgo de desarrollo de DMT2 (n=79).

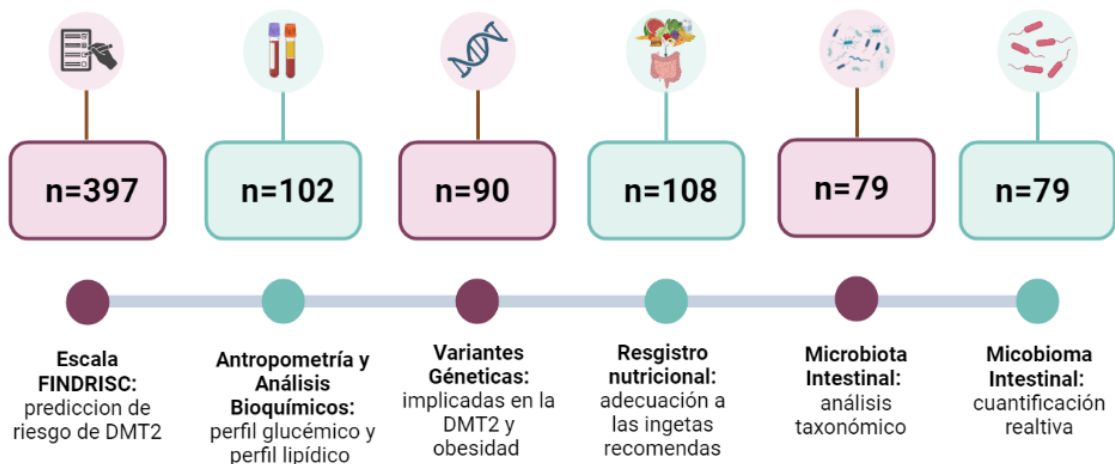


Figura 3.2. Secuencia lineal de los segmentos analizados de la presente tesis doctoral  
DMT2: diabetes mellitus tipo 2; SM: síndrome metabólico.

Fuente de imagen: elaboración propia.

### 3.3. PARÁMETROS ANALIZADOS

#### 3.3.1. Encuesta FINDRISC

Los voluntarios respondieron las 10 preguntas que comprenden dicha encuesta (Anexo V) y según la puntuación obtenida se clasificaba con un riesgo para desarrollar DMT2 en un periodo de 10 años (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Puntuación FINDRISC para clasificación de personas según el riesgo de desarrollo de DMT2

Puntuación Total	Riesgo de desarrollar diabetes en los próximos 10 años	Desarrollan la enfermedad
Menos de 7 puntos	Riesgo Bajo (1%)	1 persona de cada 100
De 7 a 11 puntos	Riesgo Escaso (4%)	1 persona de cada 15
De 12 a 14 puntos	Riesgo Moderado (17%)	1 persona de cada 6
De 15 a 20 puntos	Riesgo Alto (33%)	1 persona de cada 3
Más de 20 puntos	Riesgo Muy Alto (50%)	1 persona de cada 2

#### 3.3.2. Antropometría

Para iniciar cada voluntario fue valorado físicamente mediante el análisis antropométrico y valoración de tensión arterial. Para los análisis antropométricos se utilizó el InBody 270 (Microcaya S.L., Bilbao, España), el InBody S10 (Microcaya S.L., Bilbao, España), un tallímetro portátil (Leicester Height Measure, Manchester, UK) y una cinta métrica semirrígida que fue utilizada para medir el perímetro de la cintura. A cada voluntario se le hizo entrega de los resultados del inbody (informe tipo Anexo VI).

Para la toma del perímetro de cintura se dispuso la cinta métrica a la altura de la cintura entre la décima costilla y la cresta ilíaca. Se le pedía al sujeto que respirara con normalidad y la medición se realizaba al final de una espiración normal y con la musculatura relajada.

La talla fue tomada mediante el estadiómetro, para ello se colocó a los participantes en posición antropométrica con los pies juntos, la espalda en contacto con el tallímetro y la cabeza en el plano de Frankfort. Los voluntarios posteriormente se clasificaron en función de su IMC según los criterios de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) (Tabla 3.2).

La toma de la mitad de la tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se realizó con ayuda del esfigmomanómetro manual minimus® II (Riester, Jungingen, Alemania), junto con el fonendoscopio Duplex® 2.0 (Riester, Jungingen, Alemania). La clasificación de los valores obtenidos se realizó según los parámetros estipulados por la Asociación Americana del Corazón (Tabla 3.3).

Tabla 3.2. Clasificación de índice de masa corporal según la Sociedad Española de Obesidad

Índice de Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	Clasificación
18,5	Peso insuficiente
18,5 - 24,9	Normopeso
25 - 26,9	Sobrepeso grado 1
27 - 29,9	Sobrepeso grado 2
≥30	Obesidad

Tabla 3.3. Criterios de clasificación para presión arterial según la Asociación Americana del Corazón

Presión Arterial Sistólica (mmHg)		Presión Arterial Diastólica (mmHg)	Clasificación
120		80	Normal
120 - 129		80	Elevada
130 - 139	0	80 - 89	Hipertensión Arterial nivel 1
≥ 140	0	≥ 90	Hipertensión Arterial nivel 2
>180	Y/O	>120	Crisis Hipertensiva

mmHg: milímetros de mercurio

### 3.3.3. Análisis Bioquímicos

Una vez recopilada toda la información, los voluntarios fueron citados a primera hora de la mañana y debían acudir en ayunas de al menos 8 horas para realizar la prueba. Mediante una punción cutánea superficial con lancetas estériles de 1,5 milímetros (Mena Lancet Pro 29G, High Tech Lab-Strefa, S.A., Ozorków, Polonia) se midió la glucosa plasmática utilizando un glucómetro (OneTouch Select® Plus, Johnson & Johnson, S.A., Madrid, España) y tiras reactivas a la glucosa (OneTouch Select® Plus, Johnson & Johnson, S.A., Madrid, España) (Figura 3.3).

De acuerdo con los resultados obtenidos se determinaba si el paciente presentaba las condiciones para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa o no. Si los resultados eran  $\leq 125,9$  mg/dL se realizaba la sobrecarga de glucosa, si los valores eran  $\geq 126$ mg/dL no se realiza la sobrecarga de glucosa, puesto que dicho valor indica una DMT2.

La sobre carga de glucosa se realizó mediante una solución glucosada de 75 gr (200mL, Lambra Glucomedics®, Lambra, Madrid, España). Dicha solución debía ingerirse en aproximadamente 5 minutos y sin acompañamiento de ningún tipo de otro líquido. Dicha prueba tuvo una duración de 2 horas, en las cuales el voluntario no podía realizar actividad física, fumar, comer o beber en exceso agua, de preferencia el voluntario requería estar en reposo.

La clasificación de los valores obtenidos se realizó según los parámetros de la Asociación Americana de Diabetes (Tabla 3.4).



Figura 3.3. Resumen del protocolo para el análisis de glucosa plasmática en sangre  
Fuente de imagen: elaboración propia.

Tabla 3.4. Valores de clasificación para glucosa en ayuno según la Asociación Americana de Diabetes

Clasificación	Valor de glucosa basal en ayuno	Glucemia a los 120 min
Tolerancia normal a la glucosa	≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	≤ 140 mg/dL (7,7 mmol/L)
Glucosa Alterada en Ayuno (GAA)	>100 mg/dL (5,5 mmol/L) y <126 mg/dL (6,9 mmol/L)	≤ 140 mg/dL (7,7 mmol/L)
Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA)	≤ 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	> 140 mg/dL (7,7 mmol/L) y <200 mg/dL (11,0 mmol/L)
Glucosa Alterada Combinada (GAA+TGA)	>100 mg/dL (5,5 mmol/L) y <126 mg/dL (6,9 mmol/L)	> 140 mg/dL (7,7 mmol/L) y <200 mg/dL (11,0 mmol/L)
Diabetes Mellitus tipo 2	>100 mg/dL (5,5 mmol/L) y <126 mg/dL (6,9 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,0 mmol/L)

mg/dL: miligramos por decilitro; mmol/L milimolar por litro

Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron bajo el protocolo interno del laboratorio externo BIOMIG (Lugo, España) con quien se colaboró en este punto del estudio. A cada voluntario se le entrego los resultados de las analíticas (informe tipo Anexo VII). Al laboratorio fueron entregados 1 tubo VACUETTE de 3 mL de K3EDTA, junto con 2 tubo de 5 ml de CAT Serum Sep Clot Activador (uno de antes de la carga de glucosa y otra pasada 2 horas de la sobrecarga de glucosa) de cada voluntario para realizar los análisis pertinentes.

El Perfil lipídico, la concentración de colesterol total y los triglicéridos se determinaron mediante la prueba enzimática colorimétrica. El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se determinó mediante un protocolo de prueba colorimétrica enzimática homogénea, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald, los valores de referencia se muestran en la tabla 3.5.

Respecto a los valores de insulina basal se analizaron mediante inmunoluminiscencia. Los valores de hemoglobina glicosilada fueron analizados según la técnica de cromatografía líquida de alto rendimiento para los valores correspondientes, los valores de referencia se muestran en la tabla 3.6.

Tabla 3.5. Valores óptimos para perfil lipídico e insulina basal

Parámetro	Valores de referencia
Colesterol total	
Optimo	< 200 mg/dL
Normal-alto	200 - 240 mg/dL
Alto	>240 mg/dL
c-LDL	
Optimo	<160 mg/dL
c-HDL	
Optimo mujeres	>35 mg/dL
Optimo hombres	>40mg/dL
Triglicéridos	
Optimo	< 150 mg/dL
Normal - alto	150 - 500 mg/dL
Alto	>500 mg/dL
Insulina basal	3 - 25 µUI/mL

mg/dL: miligramos por decilitro; µUI/mL: microunidades internacionales por litro

Tabla 3.6. Valores de clasificación de la hemoglobina glicosilada

Hemoglobina Glicosilada (HbA1C)	Clasificación
< 5,7 %	Normal
5,7 - 6,4%	Pre-Diabetes
≥ 6,5%	Diabetes

### 3.3.4. Variantes Genéticas DMT2

En colaboración con el grupo PATIA (BIOPHARMA, País Vasco, España) quienes comercializan el kit “Diabetes Prevent”, que cuenta con su correspondiente validación, se analizaron 16 variantes genéticas que tienen relevancia en el desarrollo de DMT2 (material complementario Tabla 1) y las cuales cuenta con la validación en otras poblaciones (Berumen et al, 2019). Un total de 90 muestra de ADN extraído a partir de sangre venosa fueron enviadas a las instalaciones del laboratorio en el País Vasco, donde mediante ensayos diseñados con tecnología de TaqMan® SNP de Applied Biosystems (Foster City, CA, EE.UU) y bajo el protocolo del fabricante se analizaron las muestras.

El genotipado se realizó siguiendo el método TaqMan®, donde los cebadores y las sondas están etiquetados con dos fluoróforos VIC (alelo 1) y FAM (alelo 2) en placas de Openarray®. Las placas están compuestas por 3072 pocillos divididos en 48 subarrays de 64 pocillos cada uno. Dichas placas son diseñadas con el número de variantes genéticas que se deseen analizar y para cargar las muestras es necesario hacer de forma robotizada, dado que el volumen de carga es de 5 microlitros (µL).

Después de la carga, las placas son analizadas en sistema de PCR a tiempo real QuantStudio™ 12 K Flex (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). Los genotipos fueron analizados por Genotyper™ Software v1.3 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.).

Para el cálculo del porcentaje de riesgo genético se utilizó el algoritmo patentado por el mismo grupo, en el cual se tiene en cuantas variables como antecedentes familiares, IMC, raza u origen étnico y edad. Según los resultados se clasificaron los voluntarios según el riesgo el riesgo genético (Tabla 3.7) (Anexo VIII informe tipo entregado a los voluntarios).

Tabla 3.7. Puntuación de riesgo genético de diabetes según PATIA

Porcentaje	Riesgo
0% - 28 %	Riesgo Bajo
29% - 52%	Riesgo Intermedio
53% - 100%	Riesgo Alto

### 3.3.5. Variantes Genéticas Obesidad

Para el análisis de genética de obesidad, se realizó una búsqueda bibliográfica con las palabras claves de: polimorfismos de nucleótido único (SNPs), obesidad, síndrome metabólico, Puntuación de Riesgo Genético (PRG) y GWAS en bases de datos científicas Scopus y Web of Science. De acuerdo con metaanálisis se seleccionaron 64 SNPs que mostraron estar estadísticamente asociados con el desarrollo de obesidad en estudios previos de genomas de asociación de genoma completo (material complementario Tabla 2) (Fall et al., 2014; Goni et al., 2014).

Las placas Openarray® fueron precargadas por la empresa ThermoFisher Scientific. Cabe mencionar que, aunque el diseño de la placa de Openarray® es para un formato de 64 SNPs la compañía solo permite incluir 60 SNPs debido a que hay cuatro posiciones en las que no se garantiza el éxito de las reacciones de qPCR. El genotipado se realizó siguiendo el método TaqMan®, en placas de Openarray®. Después de la carga, las placas son analizadas en sistema de PCR a tiempo real QuantStudio™ 12 K Flex (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). Los genotipos fueron analizados por Genotyper™ Software v1.3 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.).

Para el desarrollo de la Puntuación de Riesgo Genético (PRG), se asignó un código numérico a cada uno de los genotipos, de forma que los individuos que no portaban alelos de riesgo fueron asignados al cero (0), al uno (1) los individuos que portaban un alelo de riesgo y al dos (2) los individuos que portaban los dos alelos de riesgo. En el cálculo del PRG fueron necesario dicha asignación numérica y el cálculo de los odd ratio (O.R) calculado previamente. La fórmula empleada para el cálculo de la PRG fue la siguiente:

$$PRG = (OR1 \times SNP1 + OR2 \times SNP2 + \dots + ORn \times SNPn) \times \left( \frac{n}{\sum ORs} \right) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde O.R. es el O.R. individual de cada SNP.

Para determinar la frecuencia alélica de cada SNPs en el conjunto de voluntarios se utilizó la siguiente formula:

$$\text{Frecuencia alélica} = \frac{\# \text{ sujetos con alelo } N \text{ en el subgrupo}}{2 (\# \text{ sujetos analizados para el SNPs})} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde N simboliza la suma de los alelos de riesgo. La ecuación debe repetirse de la misma forma, pero esta vez utilizando los alelos de No riesgo “nn”.

Para calcular la razón de probabilidad (en inglés Odd Ratio (OR)) se realizó una Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) enfrentando la distribución alélica de Np vs OB normal y Np vs OB glucosa alterada y OB normal vs OB glucosa alterada. Si el valor de OR es mayor o igual a 1, existe una relación directa entre el SNP y el desarrollo de la patología; en el caso de  $OR < 1$  se reduce el riesgo a sufrir la alteración.

### 3.3.6. Registro Nutricional de 72 horas

Los voluntarios cubrieron un registro nutricional de 72 h (Anexo IX), en los que se pedía el registro de todas las ingestas de alimentos realizadas en dos días se semana y un día festivo o fin de semana. Para ello se les facilitó una plantilla donde debían llevar un registro especificando tanto solidos como líquidos. Los voluntarios detallaron en dicho registro las comidas realizadas, técnicas culinarias, porciones de comidas ingeridas y la cantidad y tipo de ingesta de bebidas diferentes al agua.

Para extraer la información nutricional a partir del registro, se utilizó el software abierto “Calculadora de dietas” disponible en la página web del centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición Clínica (IENVA) basada en alimentos españoles (IENVA, 2018). A partir de los resultados obtenidos se calculó la ingesta media de calorías y nutrientes para cada participante y se compararon con las recomendaciones de consenso de macronutrientes y micronutrientes recomendada para la población adulta española publicada por la Sociedad

Española de Nutrición Comunitaria para determinar la adecuación nutricional. Solo en el caso del consumo de azúcar en la dieta, los datos obtenidos fueron comparados con las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud.

### 3.3.7. Análisis Microbiota intestinal (Región 16s)

En cuanto se obtenía la muestra fecal, se procede a extraer el ADN bacteriano para realizar la secuenciación de nucleótidos de la población bacteriana. Proceso en el cual se utilizaron técnicas de secuenciación de nueva generación, concretamente Sistema Ion GeneStudio S5™ (ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA. EE.UU.) (Figura 3.4).

Se amplificaron las regiones hipervariables V2, V3, V4, V6, V7, V8 y V9 del gen que codifica para el ARNr 16S empleando el kit comercial Ion 16S™ Metagenomics (ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA. EE.UU.). Para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utilizaron 15 µL de 2x Environmental Master Mix (ThermoFisher Scientific), 3 µL del set de cebadores correspondiente (set 1 V2, V4 y V8 y set 2 V6, V7 y V9), junto con 2 µL de ADN de la muestra y 10 µL de agua libre de nucleasas para finalmente obtener un volumen de 30 µL. Para el control positivo se utilizó 2 µL de *Escherichia coli* (DH10B) y para el control negativo 12 µL agua libre de nucleasas, proporcionados en el kit.

Las condiciones del termociclador para la PCR fueron desnaturalización a 95 °C durante 10 minutos, seguido de una amplificación de 18 ciclos a 95 °C 30 segundos, 58 °C 30 segundos, y 72 °C 20 segundos y finalmente una elongación a 72 °C por 7 minutos.

Los amplicones obtenidos se agruparon y purificaron utilizando 72 µL del reactivo Agencourt® AMPure® XP (Beckman Coulter, Beverly, MA, EE. UU.) por cada muestra. Tras la precipitación magnética, se eliminaron las impurezas y se lavó el ADN con 300 µL de etanol al 70% dos veces. A continuación, se eliminó por completo el etanol y el pellet magnético se dejó secar durante 4 minutos. Se retiró el campo magnético y se añadió 15 µL de agua libre nucleasas, tras una incubación de 5 minutos donde se produce la liberación del ADN de las perlas magnéticas, se vuelve a poner las muestras en el campo magnético para recoger los 15 µL de sobrenadante para usarlo posteriormente.

De esta muestra se tomaron 2 µL para una nueva cuantificación mediante Qubit® 2.0 Fluorometer empleando los mismos reactivos descritos anteriormente en la cuantificación de ADN. La concentración obtenida, expresada en ng/µL es dividida entre 80 para llegar a una concentración final de 80 ng.

La librería genética se realizó utilizando el kit Ion Plus Fragment Library (ThermoFisher Scientific). 80 ng de cada muestra amplificada es llevada a volumen de 79 µL de agua libre de nucleasas, a esta se le añadieron 20 µL de End Repair buffer (5X) y 1 µL de la enzima reparadora, tras una incubación de 20 minutos se hacen añada 180 µL Agencourt® AMPure® XP para realizar una segunda purificación. Se hicieron dos lavados con 500 µL de etanol al 70% y se resuspendió la muestra en 25 µL de Low TE.

La librería se caracteriza por el marcaje de cada muestra mediante una secuencia cortas de ADN conocida como barcodes, dichas secuencias van enumeradas del 1 al 48 y permiten la diferenciación de muestras una vez unidas para el análisis. Para realizar este proceso es necesario hacer una solución de trabajo y llevarla al termociclador con el siguiente perfil de temperatura: 25 °C 15 min, 72 °C 5 min y 4 °C ∞. Después será necesario una tercera purificación, mediante 140 µL de Agencourt® AMPure® XP y dos lavados mediante 500 µL de etanol al 70%. Finalmente, la muestra de ADN marcada con el número de barcode correspondiente será reconstituida en 20 µL de Low TE.

Se utilizó el kit comercial Ion Universal Library Quantitation (ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA. EE.UU.) con el fin de determinar la concentración de la librería genética del microbiota. Se preparó 4 diluciones seriadas en base 10 por cada muestra y una curva de calibración con *E. coli* (DH10B) de la cual se realizó 4 diluciones seriadas en base 10. La concentración del control es 6,8 pico Molar (pM). Mediante PCR a tiempo real (qPCR) utilizando el equipo uantStudio 12K Flex (ThermoFisher Scientific) y siguiendo el protocolo del fabricante se realizó la cuantificación de las muestras utilizando las diluciones  $10^3$  y  $10^4$  (cada una por duplicado) junto con la recta patrón. Una vez obtenido los resultados, se ajustaron a una concentración de 10 pM.

Una vez unificada la contracción en todas las muestras, se mezclan 2  $\mu$ L de cada muestra para obtener el pool de muestras, el cual debe ser enriquecido mediante una PCR en emulsión antes de ser cargado en el chip. El fin de la PCR en emulsión es realizar copiar clonales de una única cadena de ADN en la superficie de microesferas denominadas Ion Sphere Particles (ISPs). Por lo que, en cada micela que se forma se encontrara una ISPs amplificando monoclonalmente un fragmento de ADN. En el caso de que una misma micela amplifique más de un fragmento se hablaría del término ISPs policlonal. Para este procedimiento se emplearon equipos auxiliares al secuenciador, Ion OneTouch™ 2 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA. USA) y se siguió el protocolo según el fabricante, dejando hasta máximo 16 horas el enriquecimiento de las muestras.

Antes de la secuenciación es necesaria una última purificación del producto. Esta purificación consiste en un enriquecimiento de las ISPs que amplificaron sobre la superficie en la PCR en emulsión, es decir las ISPs positivas. Este enriquecimiento se realizó utilizando Dynabeads™ MyOne™ Streptavidin C1 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Vilnius, LT), las ISPs positivas se unen a la superficie de las esferas magnéticas y se lavan con diferentes reactivos mientras son inmovilizadas con un imán utilizando el instrumento Ion OneTouch™ ES (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA. USA). Finalmente, las ISPs positivas son eluidas de la superficie de las esferas magnéticas hasta obtener la librería enriquecida y lista para su secuenciación.

Una vez enriquecida la muestra se procedió a la preparación de la reacción de secuenciación con el kit Ion 520™ & 530™ Loading Reagents OT2 (ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA. EE.UU.) según el protocolo del fabricante. Dicha reacción de secuenciación se cargó en el Ion 520™ Chip (ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA. EE.UU.) y se analizó utilizando el Sistema Ion GeneStudio S5™ (ThermoFisher Scientific).

El chip presenta un cupo máximo de 48 muestras, las ISPs enriquecidas y listas para ser amplificadas caen al azar en una matriz de pocillos, el porcentaje de pocillos de la matriz que contiene ISP nos indica la densidad de carga del chip. El número de lecturas depende directamente de este porcentaje de carga, ya que solo se leerán secuencias en los pocillos cargados. En un tiempo estimado de 5 horas se produce entre 2 y 3 millones de secuencias, gracias a que los diferentes nucleótidos se van adicionando en los ciclos de secuenciación y el equipo detecta un cambio de pH que se producen en cada pocillo (se varía el pH cuando la polimerasa añade un nucleótido complementario a la secuencia). Una vez realizada la lectura de las secuencias, de forma automáticamente los informes de cada muestra en formato FastaQ se guardan en la plataforma de Ion torrent.

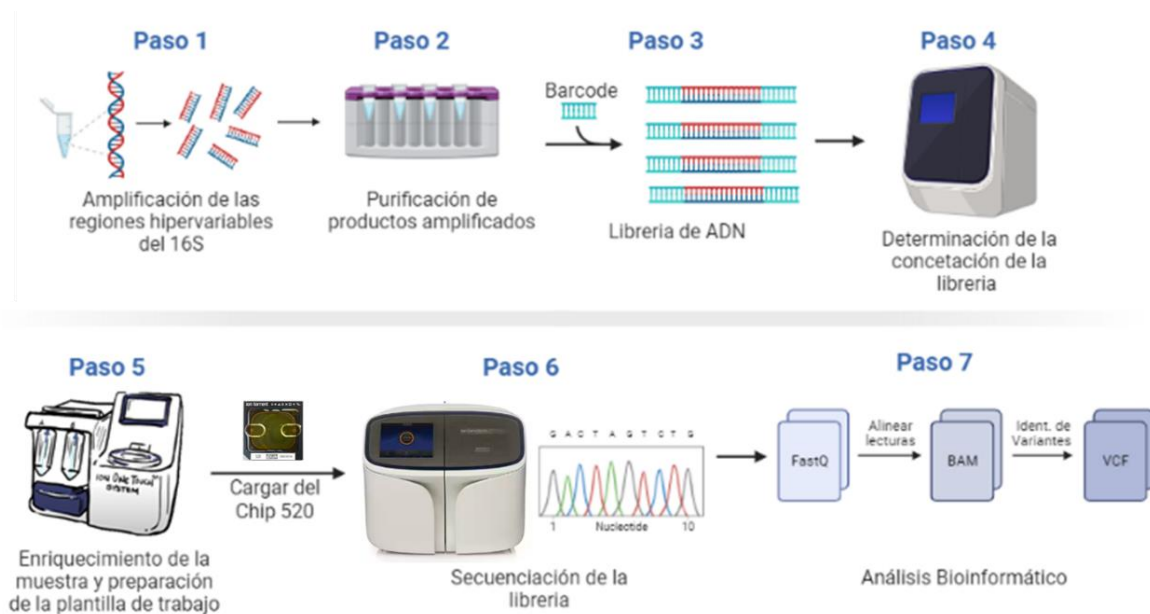


Figura 3.4. Flujo de trabajo para la preparación de librerías y de análisis por secuenciación masiva  
Fuente de imagen: elaboración propia

### 3.3.8. Cuantificación relativa de Microbioma (Región 18s)

Para obtener una cuantificación relativa de hongos, mohos (hongos pluricelulares) y levaduras (hongos unicelulares), presentes en las muestras de ADN de heces, se realizan ensayos de reacción de cadena de la polimerasa a tiempo real (q-PCR) que, al compararse el número de copias de ADN con una curva estándar, se establece la cantidad de microorganismos presentes en una muestra determinada.

Este proceso se llevó a cabo en el termociclador StepOne Plus Real-Time PCR system (Applied Biosystem TM, Foster City, CA, USA) junto con el software SptepOne TM Software V2.3. Para las reacciones se utilizaron dos cebadores universales del Espaciador Interno del Transcripto (ITS), específicamente ITS3 con lectura en forward (5' → 3'), ITS4 con lectura reverse (3' → 5'), los cuales cumplen con la función de amplificar el fragmento de ADN deseado. Igualmente se utilizó una sonda (ITS Probe) para detectar la presencia de los fragmentos de ADN específicos dentro de la muestra, un control positivo de *Penicillium expansum* (CECT2278) de amplificación interna no competitiva para eliminar los resultados de falsos negativos debido a la inhibición de la reacción y un control negativo de agua libre de nucleasas. Todos los ensayos se realizaron en un volumen total de 20 µL, de los cuales 10 µL correspondían a TaqMan® Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems™, Foster City, CA, EE. UU.), 2 µL de agua libre de nucleasas, 1 µL de cada cebador/ sonda y 5 µL de muestra.

El perfil térmico para las q-PCR fue 50°C durante 2 minutos para permitir la activación inicial (Figura 3.5). Posteriormente para la activación de la polimerasa Hot-Star se pasó a 95°C durante 2 minutos, a continuación, se desnaturalizaron las cadenas de ADN a 95°C durante 15 segundos para permitir la unión a los cebadores. La hibridación de los cebadores se llevó a 56°C durante 1 minuto y finalmente la extensión se realizó a 72°C durante 20 segundos. Los procesos de desnaturalización, hibridación y extensión se repitieron 40 veces (Tabla 3.8).

Según el valor del ciclo de umbral (Ct) obtenido para cada muestra, se realizó calculo para calcular la relación de la expresión (R) según la ecuación de delta Ct ( $\Delta Ct$ ).

$$R = 2^{-(\Delta Ct \text{ muestra} - \Delta Ct \text{ control})} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Tabla 3.8. Fases y condiciones utilizadas para los ensayos de q-PCR para cuantificación relativa

Punto de PCR	Temperatura	Tiempo	Ciclos
Activación inicial	50 °C	2 min.	
Activador de la polimerasa Hot-Star	95 °C	2 min.	
Desnaturalización	95 °C	12 seg.	40x
Hibridación	56 °C	1 min.	
Extensión	72 °C	20 seg.	

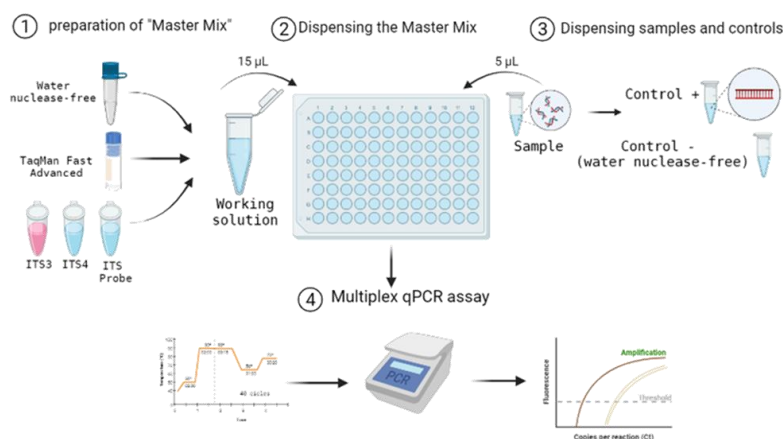


Figura 3.5. Flujo de trabajo para los ensayos de q-PCR de cuantificación relativa del Microbioma  
Fuente de imagen: elaboración propia

Para el análisis de los resultados, los voluntarios fueron agrupados en:

- Voluntarios normopeso (NP) n= 23
- Voluntarios obesos con valores de glucosa normal n= 35
- Voluntarios obesos con glucosa alterada (prediabetes + DTM2) n= 21

### 3.4. TOMA DE MUESTRAS

#### 3.4.1. Toma de muestra sanguínea

A todos los voluntarios se les extrajo un total de 5 tubos de muestra sanguínea mediante punción venosa antes y después de la prueba de la PTOG. Antes de la prueba de la PTOG, mediante palomillas estériles (Vacuette Safety blood Collection Set + Luer Adapter, Greiner bio-one) se accedió al torrente sanguíneo para conseguir la muestra de sangre, la cual fue recogida en 2 tubos VACUETTE de 3 ml de K3EDTA (Galmedic, A coruña, España) y 2 tubos de 5 ml de CAT Serum Sep Clot Activador (Galmedic, A coruña, España). Los tubos de 5 ml de CAT serum, fueron centrifugados durante 5 minutos a 4500 r.p.m para la obtención de suero plasmático.

Después de la prueba de la PTOG, se tomó de nuevo una muestra de sangre venosa, esta vez se recogió solo 1 tubo de 5 ml de CAT Serum Sep Clot Activador (Galmedic, A coruña, España) (figura 3.6).



**Figura 3.6. Protocolo para toma de muestra y prueba de tolerancia a la glucosa**  
Fuente de la imagen: elaboración propia

### 3.4.2. Toma de muestra fecal

A los participantes se les proporciona un anaclín estéril para la recogida de una muestra de materia fecal, la cual será recogida prioritariamente a primera hora de la mañana, en ayunas. De no ser posible, la muestra se recogerá en cualquier momento del día. Una vez recogida la muestra de heces y depositada en el anaclín, se debía conservar en frío (4 °C) si la entrega sería en un plazo de 2 horas. En caso contrario, la muestra debía ser congelada hasta su entrega en el laboratorio. Se le pedía a cada voluntario que rotulara la muestra con su código de participación y la fecha de recogida de la muestra.

A los voluntarios se les recalcó que 30 días antes de la toma de la muestra no hubieran tenido ninguna ingesta de antibióticos, antidiarreicos o probióticos.

## 3.5. EXTRACCIÓN DE ADN

### 3.5.1. Extracción de ADN sanguíneo

La extracción de ADN de las muestras de sanguíneo se realizó mediante el kit comercial Purelink® Genomic DNA minikit Invitrogen (Thermo Fisher Scientific, Inc Alemania) siguiendo el protocolo indicado por el fabricante.

Protocolo del fabricante (Figura 3.7)

#### Lisis:

1. En tubos de 2 mL depositar 200  $\mu$ L de muestra sanguínea
2. Añadir a cada tubo de muestra 20  $\mu$ L de Protease (o proteinasa K 20 mg/mL) y 20  $\mu$ L de RNAasa (20 mg/mL disuelto en 50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 10 mM EDTA)
3. Mezclar mediante vortex para obtener mezcla homogénea e incubar 2 minutos a temperatura ambiente
4. Añadir 200  $\mu$ L de buffer de lisis para la ruptura de la membrana de las células
5. Mezclar mediante vortex durante 5 segundos e incubar 30 minutos a 55 °C en agitación

- Añadir 200  $\mu\text{L}$  de etanol al 96 - 100% y mezclar mediante vortex 5 segundos

**Purificación:**

- En una columna de centrifugado añadir ~640  $\mu\text{L}$  de la mezcla anterior (tapón de lisis y etanol)
  - Centrifugar la columna durante 1 minuto a 11000 g a temperatura ambiente
  - Repetir el paso 7 y 8 hasta agotar por completo la muestra
  - Desechar el tubo de recogida y colocar la columna de centrifugado en un tubo nuevo
  - Añadir 400  $\mu\text{L}$  de tampón de lavado 1 (3 M CH<sub>5</sub>N<sub>3</sub>.HCl en etanol 70%), centrifugar la columna durante 1 minuto a 11000 g a temperatura ambiente
  - Desechar el sobrenadante del tubo de recogida
  - Añadir 400  $\mu\text{L}$  de tampón de lavado 2 (3 M CH<sub>5</sub>N<sub>3</sub>.HCl en etanol 70%), centrifugar la columna durante 3 minutos a 16000 g a temperatura ambiente
  - Transferir la columna a un tubo estéril de 1,5 mL añadir 100  $\mu\text{L}$  del tapón de elución (10mM Tris - 1mM EDTA pH 8) en el centro de la columna, dejar incubando 5 minutos a temperatura ambiente
  - Centrifugar 2 minutos a 16000 g temperatura ambiente
  - Para la recuperación de más cantidad de ADN se realizó un segundo filtrado. Para ello, tomamos los 100  $\mu\text{L}$  filtrados y lo pasamos de nuevo por la columna de centrifugado e incubamos 2 minutos a temperatura ambiente
  - Centrifugamos 3 minutos a 16000 g
  - El tubo contiene ADN genómico purificado
- El ADN se almacena a -20 °C hasta su uso.

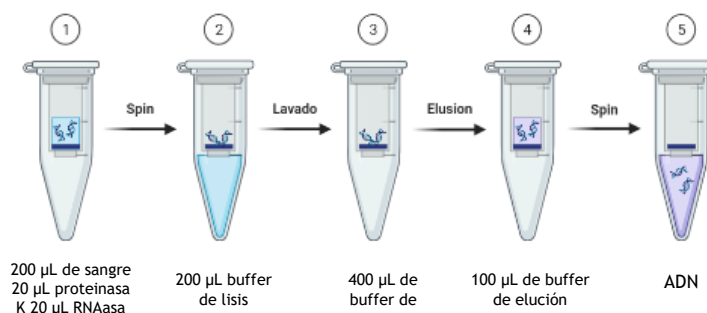


Figura 3.7. Flujo de trabajo para extracción de ADN según kit comercial PureLink Genomic  
Fuente de imagen: elaboración propia

### 3.5.2. Extracción de ADN bacteriano

Para la extracción de ADN bacteriano de las muestras que se empleó el kit comercial Dneasy Powersoil kit (Qiagen®, Hilden, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante (Figura 3.8).

- Rotular los tubos proporcionados en el kit con perlas de cristal (PowerBead) que sean necesarios según el número de muestras que se tengan.
- Añadir a cada tubo ~250 mg de la muestra correspondiente al código
- Añadir a dichos tubos 60  $\mu\text{L}$  de la solución C1
- Agitar en horizontal durante 15 minutos a máxima velocidad
- Centrifugar a 10000g por 30 segundos
- Transferir el sobrenadante (~400 y 500  $\mu\text{L}$ ) a tubo eppendorf de 2 mL (proporcionado por el kit)

7. Añadir 250  $\mu\text{L}$  de la solución C2 y homogenizar mediante vortex
8. Incubar 5 minutos a 4  $^{\circ}\text{C}$
9. Centrifugar los tubos durante 1 minuto a 10000 g
10. Evitando el precipitado, transferir todo el sobrenadante a un tubo nuevo de 2 mL
11. Añadir 200  $\mu\text{L}$  de la solución C3 y homogenizar mediante vortex
12. Incubar 5 minutos a 4  $^{\circ}\text{C}$
13. Centrifugar la muestra durante 1 minutos a 10000 g
14. Transferir ~750  $\mu\text{L}$  de sobrenadante a un tubo nuevo de 2 mL
15. Añadir 1200  $\mu\text{L}$  de solución C4 y homogenizar mediante vortex
16. Realizar una primera carga en la columna de recogida de muestra con 675  $\mu\text{L}$  y centrifugar durante un minuto a 10000 g
17. Descarta el sobrenadante del tubo de recogida
18. Repetir el paso 16 y 17 cuantas veces sea necesarias hasta agotar el total de la muestra
19. Añadir a la columna 500  $\mu\text{L}$  de solución C5
20. Centrifugar durante 30 segundos a 10000 g
21. Retirar el sobrenadante del tubo de recogida y centrifugar de nuevo 1 minuto a 10000 g
22. Cambiar la columna a un tubo nuevo de 2 mL y añadir 100  $\mu\text{L}$  de la solución C6 en el centro de la membrana
23. incubando 5 minutos a temperatura ambiente
24. Centrifugar a máxima 16000 g durante 2 minutos
25. Eliminar columna, el ADN están en el eppendorf.

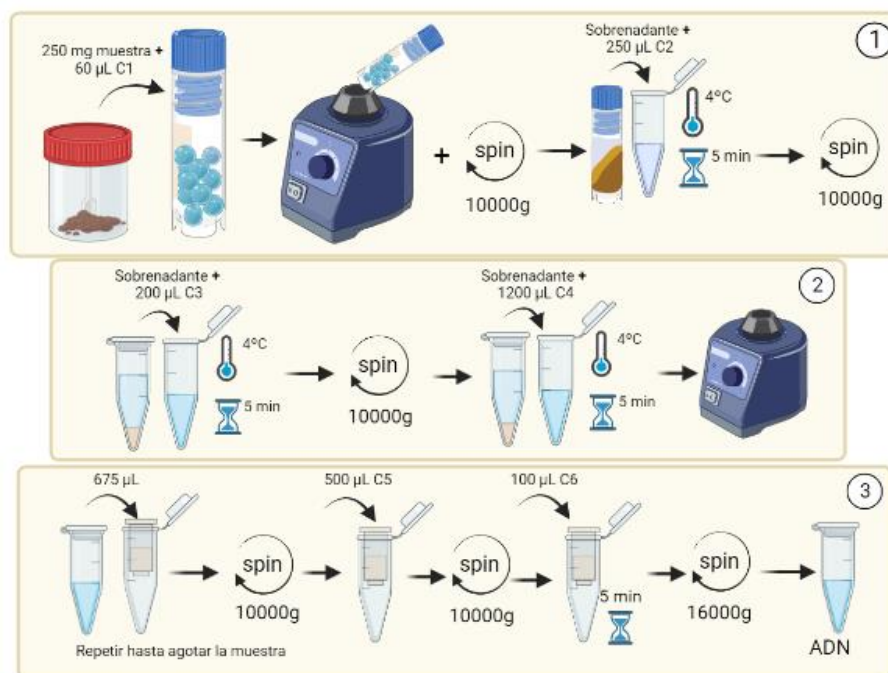


Figura 3.8. Flujo de trabajo de extracción de ADN en muestras de heces según kit comercial Dneasy Powersoil kit. 1: Lisis celular; 2: Precipitación; 3: Purificación de ADN y extracción.

Fuente de imagen: elaboración propia

### 3.5.3. Cuantificación de ADN

Todo el ADN obtenido se cuantificó mediante la espectroscopia de fluorescencia utilizando el kit Qubit kit 1X dsDNA High Sensitivity (Thermo Fisher Scientific, Inc Alemania). El protocolo del fabricante indica que por cada 2 µL de muestra de ADN extraído se añade 198 µL de la solución de trabajo (Figura 3.9).

Cada vez que se realizó la cuantificación de muestra fue necesario hacer una recta patrón, añadiendo por separado en eppendorf 10 µL de estándar 1 y estándar 2 junto con 190 µL de solución de trabajo.



Figura 3.9. Flujo de trabajo para cuantificación de muestras de ADN  
Fuente de imagen: elaboración propia

## 3.6. PARÁMETROS COMPLEMENTARIOS

### 3.6.1. Determinación de Resistencia a la Insulina

La resistencia a la insulina se determinó mediante el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés). Es un método que valora la función de las células β y la RI a partir de las concentraciones basales (en ayuno) de glucosa e insulina o péptido C. El HOMA-IR se calculó mediante la ecuación:

$$HOMA - IR = \frac{Insulina\ basal\ (\mu U/mL) \times Glucosa\ basal\ (mmol/L)}{22.5} \quad (Ecuación\ 4)$$

Según los valores obtenidos para el parámetro se clasifican en (Tabla 3.9)

Tabla 3.9. Valores para clasificación de la resistencia a la insulina mediante HOMA-IR

Valor	Rango
0,5 - 1,8	Rango Saludable
≥ 1,9	Resistencia temprana
≥ 2,9	Resistencia significativa

### 3.6.2. Determinación de Síndrome Metabólico

Según el criterio de la Federación Internacional de Diabetes, para que una persona se considere que padece SM debe presentar obesidad central (definida como el perímetro de cintura). En este caso para la población europea los valores son de ≥ 94 cm para los hombres y

$\geq 80$  cm para las mujeres. Añadido a este parámetro, las personas deben cumplir 2 o más de los siguientes criterios:

- Colesterol HDL:  $< 40$  mg/dL (1,03 mmol/L) en hombres  
 $< 50$ mg/dL (1,29 mmol/L) en mujeres
- Triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL (1,7 mmol/L)
- Tensión arterial: Sistólica  $\geq 130$  mmHg o Diastólica  $\geq 85$  mmHg
- Glucosa plasmática:  $\geq 100$  mg/dL (5,6 mmol/L) o DMT2 diagnosticada previamente

### 3.6.3. Índices Aterogénicos

#### 3.6.3.1 Relación cLDL/cHDL

$$COCIENTE\ cLDL/cHDL = \frac{Colesterol\ LDL}{Colesterol\ HDL} \quad (Ecuación\ 5)$$

Siendo los valores  $< 3$  correspondientes a un riesgo bajo y los valores  $>3$  riesgo alto.

#### 3.6.3.2 Relación colesterol total/cHDL

$$CASTELLI = \frac{Colesterol\ Total\ (mg/dL)}{Colesterol\ HDL\ (mg/dL)} \quad (Ecuación\ 6)$$

Según los resultados obtenidos se tiene en cuenta el sexo para la clasificación (Tabla 3.10).

Tabla 3.10. Calificación para índice de Castelli

Hombres	Mujeres	Clasificación
3,5 - 5,0	3,4 - 4,5	Riesgo bajo
5,1 - 9,6	4,5 - 7,1	Riesgo Moderado
$\geq 9,7$	$\geq 7,2$	Riesgo alto

#### 3.6.3.3 Relación triglicéridos/cHDL

$$\frac{Trigliceridos\ (mg/dL)}{Colesterol\ HDL\ (mg/dL)} \quad (Ecuación\ 7)$$

Correspondiendo a los valores  $< 3,5$  riesgo bajo y  $> 3,5$  riesgo alto.

### 3.6.4. Relación Cintura/Cadera (RCC)

$$RELACIÓN\ CINTURA\ CADERA = \frac{Circunferencia\ Cintura}{Circunferencia\ Cadera} \quad (Ecuación\ 8)$$

Tabla 3.11. Clasificación para relación cintura cadera

Hombre	Mujer	Riesgo Cardiovascular
< 0,95	< 0,80	Riesgo Bajo
0,96 - 0,99	0,81 - 0,84	Riesgo Moderado
≥ 1	≥ 0,85	Riesgo Alto

### 3.6.5. Relación Cintura/Talla (ICT)

$$ICT = \frac{\text{Circunferencia cintura (cm)}}{\text{talla (altura) (cm)}} \quad (\text{Ecuación 9})$$

Tabla 3.12. Clasificación para relación cintura talla (altura)

Hombre	Mujer	categoría
< 0,34	< 0,34	Extremamente delgado
0,35 - 0,42	0,35 - 0,41	Delgado sano
0,43 - 0,52	0,42 - 0,48	sano
0,53 - 0,57	0,49 - 0,53	Sobrepeso
0,58 - 0,62	0,54 - 0,57	obesidad
≥ 0,63	≥ 0,58	Obesidad mórbida

### 3.6.6. Porcentaje de Grasa Corporal (%GC)

Clasificación según composición del cuerpo humana (Forbes, 2012)

Tabla 3.13. Clasificación para el porcentaje de grasa corporal

Hombre (%)	Mujer (%)	categoría
< 8,0	< 15	Delgado
8,1 - 15,9	15,1 - 20,9	Optimo
16,0 - 20,9	21,0 - 25,9	Sobrepeso ligero
21,0 - 24,9	26,0 - 31,9	Sobrepeso
≥ 25	≥ 32	obesidad

### 3.6.7. Perímetro de Cintura (PC)

Clasificación según la Asociación Americana de Diabetes para población europea

Tabla 3.14. Clasificación para el perímetro de cintura (población europea)

Hombre (cm)	Mujer (cm)	categoría
< 95	<82	Normal
95 - 102	82 - 88	Riesgo moderado
>102	>88	Riesgo elevado

## 3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las muestras fueron analizadas mediante Statgraphics Centurion (versión 16, Statpoint Technologies) para evaluar la normalidad de los datos. Se aplicó las pruebas estadísticas no paramétricas, prueba de wilcoxon para 2 grupos y prueba de kruskal para 3 o más grupos.

Para la comparación estadística de los resultados obtenidos se empleó el programa Graphpad prism 9 (Graphpad, SanDiego, California, Estados Unidos) para Windows. En todos los casos analizados, las diferencias fueron consideradas significativas cuando el grado de significación ( $p$ ) < 0,05. Las distribuciones de las variables continuas (edad, IMC, circunferencia de cintura y los resultados de la relación cintura Cadera) se describieron mediante la media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las variables categóricas como sexo se definieron como porcentajes.

Para el análisis de las variables genéticas relacionadas con la DMT2 se utilizó el programa Graphpad prism 9 (Graphpad, SanDiego, California, Estados Unidos) para determinar la asociación entre los alelos de riesgo y la población estudiada, se realizó una  $X^2$  para determinar el Odds Ratio (OR), el valor  $p$  fue calculado usando la prueba Fisher, utilizándose como control el grupo normopeso. La frecuencia alélica de cada SNP se calculó dividiendo el número de uno de los dos tipos de alelos entre el número total de los alelos de la muestra.

### 3.8. ANÁLISIS BIOINFORMÁTICOS

Para todos los datos de secuencia de ARNr 16S, la calidad de las lecturas en bruto se visualizó con FastQC v0.11.7 para garantizar al menos una calidad media de 25. A continuación, las lecturas se importaron a R (v4.2.0) y se ensamblaron en variantes de secuencia de amplicón (ASV) con el paquete DADA2 (v1.26) (Callahan, 2016). Para examinar la distribución de longitudes de todas las secuencias en términos agregados se realizó una segunda comprobación de la calidad de las muestras utilizando los gráficos de calidad proporcionados por DADA2.

Para el procesamiento de las secuencias, no se modificaron los parámetros por defecto proporcionados por el autor de DADA2. El único parámetro que se ajustó fue truncLen, en la fase de filtrado, y se fijó finalmente en 251 pares de bases. Además, siguiendo las indicaciones del autor para secuencias procedentes de Ion technologies, se han modificado varios parámetros. En la fase inicial de filtrado, se ha fijado un trimLeft de 15.

En la fase de inferencia de secuencias biológicas reales, se ha fijado una penalización por hueco homopolímero de -1 y un tamaño de banda de 32. Un total de 20892 variantes únicas llegaron a la fase de eliminación de quimeras. De ellas, el 9,9% fueron eliminadas porque el algoritmo las identificó como quimeras, dejando 18831 secuencias únicas. Sin embargo, estas quimeras representan sólo el 1,5% de la abundancia total de variantes. Las ASV ensambladas no quiméricas se asignaron taxonómicamente (filo a especie) utilizando la base de datos de referencia Silva (v138.1) (McLaren, 2021). La tabla de ASV, la tabla taxonómica y los datos clínicos de los pacientes se combinaron en un objeto phyloseq (v1.42.0) para realizar el análisis bioinformático posterior. Se utilizó el paquete phyloSmith (v1.0.6) para trazar diversos análisis (Smith, 2022). Para las pruebas estadísticas no paramétricas (prueba de wilcoxon para 2 grupos y prueba de kruskal para 3 o más grupos) se utilizó el paquete ggpubr (v0.5.0) (Kassambara, 2022). Para el análisis de la diferencia de abundancias entre taxones se ha utilizado el paquete DESeq2 (v1.38.2) (Love, 2014).

Una vez ya normalizadas las muestras, los grupos que se formaron para los análisis correspondientes fueron los siguientes:

Análisis de relación MI y glucosa alterada

- Voluntarios con valores de glucosa normal n= 58
- Voluntarios con valores de glucosa alterada(prediabetes) n= 15
- Voluntarios con DMT2 n=6

Análisis de relación entre la MI y condiciones de IMC y glucosa alterada

- Voluntarios normopeso (NP) n= 23
- Voluntarios obesos con valores de glucosa normal n= 35
- Voluntarios obesos con glucosa alterada (prediabetes + DTM2) n= 21

Análisis de relación entre la MI y condiciones de IMC y SM

- Voluntarios normopeso (NP) n= 21
- Voluntarios obesos sin SM n= 33
- Voluntarios obesos con SM n= 25

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. ENCUESTA FINDRISC

Una de las formas más efectivas de controlar la importante carga sanitaria y la mortalidad de las enfermedades no transmisibles, es reduciendo su incidencia. Aunque, se siguen diseñando estrategias complejas para cumplir este objetivo, el uso de herramientas de predicción de riesgo como la escala FINDRISC (del inglés Finnish Diabetes Risk Score), es de gran utilidad cuando se trata de hacer un cribado en la población en general. Se ha demostrado que la escala FINDRISC puede llegar a predecir el riesgo de desarrollo de DMT2 en 10 años con una sensibilidad del 78% al 81% y una especificidad del 76% al 77% (Acosta et al., 2018).

La escala FINDRISC cuenta con el respaldo de la Federación Internacional de Diabetes y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y además ha sido validada en diferentes países. En España se llevó a cabo el estudio “Validación del FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCORE) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra”, en el cual se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en poblaciones de Holanda y Finlandia, países pioneros en el desarrollo de la escala FINDRISC (Soriguer et al., 2012).

En la presente tesis doctoral, dicha encuesta se utilizó de dos formas diferentes, la primera mediante el reclutamiento presencial utilizando las formas descritas en el apartado de materiales y métodos y la segunda consistió en una adaptación de la escala al formato de encuestas de Microsoft Forms (Office 365, Microsoft), el cual fue distribuido mediante mensajería instantánea diseñada para dispositivos móviles debido a la pandemia de Covid-19 que se produjo en el año 2020.

El número de voluntarios reclutados totales fue de 466: 296 mujeres y 170 hombres. Fueron excluidos 69 participantes por no responder la encuesta adecuadamente y/o ser de otra comunidad diferente a la de Galicia. Por tanto, el trabajo se realizó sobre 397 voluntarios (85,2%): 245 mujeres (67,7%) y 152 hombres (38,3%).

Los datos que se obtienen de las respuestas a la encuesta indicaron que la mayor parte de la población (33,9%) se encontró en el rango de edad de entre 50 – 59 años. En función del IMC, se determinó que el 40% (n=159) presentaban una condición de normopeso, el 32,5% (n=129) presentaban sobrepeso y el 27,5% (n=109) obesidad. En total el 59,9% (n=238) de los encuestados se clasificaban en la categoría de sobrepeso u obesidad, factor que presenta un riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles, entre las que desatacan la DMT2 y los eventos cardiovasculares (OMS, 2021).

La escala FINDRISC mide el riesgo de desarrollo de DMT2 según el puntaje obtenido y se considera que a partir de los 13 puntos en adelante hay un riesgo moderado para el desarrollo de la patología (Jølle et al., 2019). En el caso de la población gallega, la puntuación se bajó hasta a los 12 puntos, considerando que es un puntaje que está dentro del mismo rango de riesgo moderado y que había población que presentaba un grado alto de obesidad y antecedentes familiares que lo convertían en candidatos de riesgo para desarrollo de DMT2.

Consecuentemente, los resultados mostraron que 256 (64,5%) participantes obtuvieron una puntuación < a 12 puntos. Los voluntarios restantes, 141 (35,5%), se distribuyeron entre las categorías de riesgo moderado (n=68), riesgo alto (n=64) y muy alto (n=9) al presentar una puntuación ≥ 12 (Figura 4.1). Los resultados indican que los voluntarios normopeso presentaron una media de 6,0 ± 3,6 (riesgo bajo); los voluntarios con sobrepeso presentaron una puntuación media de 9,4 ± 4,2 (riesgo escaso) y los obesos 13,8 ± 4,3 puntos (riesgo moderado). Dentro del grupo de los obesos, el 7,3% (n=29) presentaron riesgo moderado, el 9,8% (n=39) riesgo alto y el 2,0% presentaron riesgo muy alto.

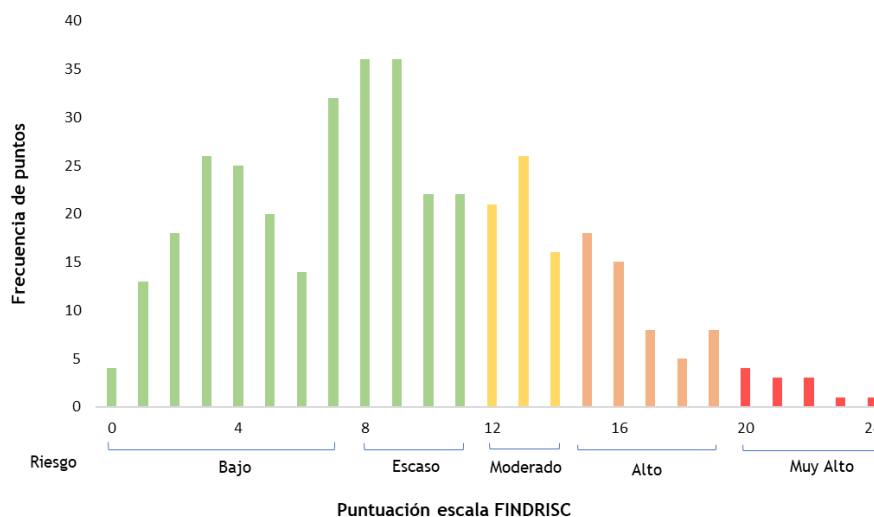


Figura 4.1 Distribución de punto escala FINDRISC de los participantes encuestados (n=397)

El perímetro de cintura es un indicador de obesidad abdominal que se relaciona directamente con la resistencia a la insulina y el SM (Zimmet et al., 2005; Buendia Godoy et al., 2017). Se ha demostrado que el exceso de grasa abdominal puede multiplicar por dos el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (cardiopatías, y accidentes cerebrovasculares), metabólicas (DMT2, dislipemias, hiperglucemias y síndrome metabólico), trastornos del aparato locomotor o hígado graso no alcohólico, entre otros (Rodríguez et al., 2018). Los valores de referencia del perímetro de cintura en población europea, según la Asociación Americana de Diabetes, es para mujeres < 80 cm y en hombres < 94 cm (Zimmet et al., 2005). Los resultados de los sujetos encuestados en el presente trabajo reflejaron que el 24,9% de hombres y el 43,1% de mujeres, obtuvieron un perímetro de cintura mayor al de las referencias, lo que se convierte en un riesgo para la resistencia a la insulina y en un futuro riesgo para el desarrollo de DMT2 (Tabla 4.1).

Entre las preguntas que se realizan para obtener una puntuación FINDRISC está el consumo de frutas y verduras y la realización de actividad física. En estas dos preguntas se hizo hincapié y se fue reiterativo en formular la pregunta adecuadamente, con el fin de evitar sesgos en la respuesta, dado que muchos voluntarios piensan que cumplen los criterios cuando en realidad no lo hacen. Aun así, los resultados de la encuesta FINDRISC manifiesta que el 70,8% (n=281) de los voluntarios consume las porciones de frutas y verduras recomendadas dentro de una dieta equilibrada, mientras que el 29,2% (n=116) manifiestan lo contrario. La Organización Mundial de la Salud actualmente recomienda por lo menos una ingesta de 400 g de frutas y verduras cada día o cinco porciones de 80 g aproximadamente cada una (OMS & FAO, 2003).

Dentro de la población que no cumple con la ingesta de frutas y verduras diarias, el 19,4% (n=75) presentan un IMC de sobrepeso u obesidad. Se ha demostrado que la fibra y los antioxidantes que aportan las verduras y frutas pueden ayudar a prevenir las enfermedades cardiovasculares (Aune et al., 2017; Collese et al., 2017; Miller et al., 2017). El consumo de frutas y verduras también se asocia con una pérdida de peso corporal, sin embargo, resulta difícil determinar si es directamente el responsable, ya que el consumo de frutas y verduras suele estar acompañado de hábitos de una vida más saludables.

En caso de la actividad física, en la encuesta de FINDRISC solo se tiene en cuenta si se realiza al menos 30 minutos por día en el trabajo o en el tiempo libre. El 63,0% (n=250) de los voluntarios aseguraron cumplir con el criterio anteriormente comentado, mientras el 37,0% (n=147) reconocieron que no realizaban esta actividad física.

Tabla 4.1 Frecuencia de resultados en la escala FINDRISC

Puntuación	Edad (años)	n (%)
0	< 40	111 (28,0%)
1	40 - 49	93 (23,4%)
2	50 - 69	131 (33,0%)
3	>60	62 (15,6%)
IMC		n (%)
0	<25	164 (41,3%)
1	25 - 30	122 (30,7%)
3	>30	111(28,0%)
Perímetro de Cintura (cm)		n (%)
0	Hombres <94	53 (13,3%)
3	Hombres 94-102	47 (11,8%)
4	Hombres >102	52 (13,1%)
0	Mujeres <80	74 (18,6%)
3	Mujeres 80 - 88	64 (16,1%)
4	Mujeres >88	107 (27,0%)
Frutas y Verduras		n (%)
0	Diariamente	281 (70,8%)
2	No Diariamente	116 (29,2%)
Actividad Física		n (%)
1	Sí	250 (63,0%)
0	No	147 (37,0%)
Medicamento para la Tensión Arterial		n (%)
2	Sí	49(12,3%)
0	No	348 (87,6%)
Antecedentes de Hiperglucemia		n (%)
5	Sí	50 (12,6%)
0	No	347 (87,4%)
Diabetes en la familia		n (%)
0	No	199 (50,1%)
3	Abuelos, tíos o primos hermanos	75 (19,0%)
5	Padres, hermanos o hijos	123 (31,0%)

IMC: índice de masa corporal. Los datos se expresan como n el número de personas que corresponde a cada pregunta y el % que representa en la población total.

conlleve su realización. Evidencias sólidas han demostrado que los cambios en el estilo de vida en donde el aumento de actividad física está presente, pueden prevenir la aparición de diabetes de manera más efectiva que las intervenciones farmacológicas, ya que el ejercicio físico induce cambios beneficiosos en los marcadores glucémicos, como la resistencia a la insulina, la hemoglobina glicosilada y las insulina en ayunas, además puede producir cambios en el perfil lipídico, tensión arterial y en los marcadores inflamatorios (Jorge et al., 2011; Zheng et al., 2018; Amanat et al., 2020).

Cabe mencionar que, la valoración de la actividad física en este estudio se realizó de forma subjetiva, lo cual dificulta el ser preciso en el análisis de estos resultados, lo ideal sería realizar un cuestionario validado como, por ejemplo, el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ del inglés International Physical Activity Questionnaire) (Crespo-Salgado et al., 2015).

Como se ha comentado a lo largo de este trabajo, la diabetes tiene un origen multifactorial, aunque la mayor influencia para su desarrollo proviene del estilo de vida. Otros factores, como los antecedentes familiares, hacen que se presente entre un 40 y un 70% más riesgo de desarrollar esta enfermedad en comparación con aquellas personas que no presentan antecedentes de la enfermedad (Lin et al., 2017). En el caso de los voluntarios que respondieron la encuesta FINDRISC, se detectó que el 50% presentaban antecedentes familiares de la patología, siendo además que el 31% eran antecedentes familiares directos como padres o hermanos. Esto corrobora el efecto de la herencia y la influencia de los diferentes agentes del ambiente, al ser individuos que conviven o han convivido en un mismo hábitat, sobre la incidencia de la prediabetes o desarrollo de DMT2, ya que estos datos coinciden con los de la bibliografía científica donde se demuestra el papel que tiene la epigenética en el estado prediabético y su progresión a DMT2 (Ghai, 2020; H. Kim & Kulkarni, 2020).

Respecto a las comorbilidades se evidenció que el 12,3% de los participantes manifestaron tener en algún momento tratamiento para el control de hipertensión, así como el 12,6% presentaron valores de glucosa altos en controles médicos realizados con anterioridad.

Los voluntarios que presentaron una puntuación  $\geq 12$  puntos fueron propuestos para realizar pruebas de antropometría y pruebas bioquímicas donde se incluye el perfil glucémico, con el fin de contrastar los resultados de la escala FINDRISC con los valores de glucosa en ayunas, que es la forma segura para el diagnóstico de la diabetes.

## 4.2. COMPOSICIÓN ANTROPOMÉTRICA

El número de voluntarios de población gallega que presentaron una puntuación  $\geq 12$  en la escala FINDRISC fueron 141 (35,5%). De ellos, 102 (72,3%) acceden a realizar las pruebas antropométricas y los análisis bioquímicos propuestos en esta tesis doctoral. Las características generales de la población son descritas en la tabla 4.2.

La mayor participación fue para el sexo femenino con un 52,8%, mientras que el sexo masculino presentó una participación del 41,2% de voluntarios. La edad media para el total de participantes en este análisis fue de  $53,0 \pm 7,2$  años, promedio que se aleja un poco de la edad media que presenta la comunidad autónoma de Galicia, 47,74 años (INE, 2020). Y aunque el rango de edad propuesto para el reclutamiento de voluntarios fue de 40 a 70 años, no se obtuvieron participantes con la edad máxima permitida.

Existen un acuerdo internacional para definir la obesidad basándose en el cálculo Peso (kg) / Talla ( $m^2$ ) que es lo que se conoce como Índice de Masa Corporal (IMC) (Lecube et al., 2016). En principio, se considera que este índice muestra una buena correlación con la grasa corporal total y que por tanto es un buen indicador de la morbimortalidad (MacMahon et al., 2009). Ha

sido adoptado internacionalmente en la clínica dado que es una herramienta de bajo coste, no invasiva y de fácil uso (Guananga Díaz et al., 2020). A pesar de esto presenta desventajas debido a las variaciones individuales, por ejemplo, ciertos grupos poblacionales como atletas de elite y el culturismo, donde el índice de masa corporal elevado no se correlaciona con el estado de salud debido a que el peso aumenta falsamente debido a la mayor masa muscular (Weir & Jan, 2019).

Los resultados para esta clasificación separan a los voluntarios en tres grupos, voluntarios con normopeso 23 (24,5%), con sobrepeso 28 (27,4%) y con obesidad 49 (48,0%). Dentro del grupo de obesos el IMC máximo correspondía con el estado de obesidad severa. Aunque hay evidencias de que la clasificación por IMC no es la más adecuada, se mantiene en este estudio debido a que los resultados se quieren extrapolar a la parte clínica y es allí donde con más frecuencia se utiliza la clasificación por IMC.

Según la Encuesta Europea de Salud en España 2020, alrededor del 16% de la población española padece obesidad, mientras que el 37,6% de la población presenta sobrepeso (INE, 2020). Otro trabajo de seguimiento más actual reveló que Galicia es unas de las regiones de España en las que existe mayores tasas de obesidad en adultos, alcanzando el 26,7% (Pérez-Rodrigo et al., 2022). Además, un estudio reciente informó de que durante el confinamiento a causa de la COVID-19, el 44% de los participantes declararon un aumento de peso corporal, con un incremento medio de 2,8 kg (Sinisterra-Loaiza et al., 2020). Así pues, es probable que la tasa media actual de sobrepeso de los gallegos puede ser superior a la de los informes citados (INE, 2020; Pérez-Rodrigo et al., 2022). Por lo que respecta a los resultados de la presente tesis doctoral, los son más los voluntarios que presentan sobrepeso u obesidad que los que se encuentran en un peso corporal adecuado.

Tabla 4.2 Características generales de la población estudiada

Variable	Normopeso (IMC 18,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) n=25 (24,5%)	Sobrepeso grado 2 (IMC 27- 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n= 28 (27,4%)	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) n= 49 (48,0%)	Valor p
Edad (años)	51,3 ± 7,4 (44 - 65) <sup>a</sup>	52,8 ± 7,0 (44 - 65) <sup>a</sup>	53,4 ± 7,4 (40 - 68) <sup>a</sup>	0,2656
Masa corporal (kg)	63,3 ± 7,3 (50,2 - 80,5) <sup>b</sup>	77,8 ± 910,0 (59,4 - 98,3) <sup>c</sup>	91,4 ± 12,5 (69 - 119) <sup>d</sup>	< 0,0001
Talla (m)	166,6 ± 0,08 (1,56 - 1,80) <sup>a</sup>	166,4 ± 0,10 (1,46 - 1,85) <sup>a</sup>	164,7 ± 0,10 (1,48 - 1,87) <sup>a</sup>	0,7901
IMC	23,2 ± 1,3 (19,4 - 24,9) <sup>b</sup>	27,7 ± 1,4 (27,2 - 29,9) <sup>c</sup>	33,7 ± 2,7 (30 - 41,7) <sup>d</sup>	< 0,0001
ICT	0,52 ± 0,46 (0,45 - 0,61) <sup>b</sup>	0,58 ± 0,40 (0,48 - 0,66) <sup>c</sup>	0,65 ± 0,47 (0,46 - 0,73) <sup>d</sup>	<0,0001
TAS VR 120 mmHg	113,3 ± 14,5 (90 - 145) <sup>a</sup>	116,1 ± 14,7 (95 - 140) <sup>ab</sup>	127,8 ± 13,8 (110 - 160) <sup>c</sup>	< 0,0001
TAD VR 80 mmHg	71,9 ± 9,4 (60 - 96) <sup>a</sup>	72,3 ± 9,0 (60 - 95) <sup>a</sup>	78,0 ± 8,4 (60 - 100) <sup>b</sup>	0,0045

IMC: Índice de Masa Corporal; ICT; Índice Cintura/Talla TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica; VR: Valor de Referencia. El cálculo del valor p, se realizó mediante el test Kruskal-Wallis (variables no paramétricas) y test a ANOVA (variables paramétricas) valores p ≤ 0,05 estadísticamente significativo. Datos representados en primera línea promedio ± desviación estándar, segunda línea (en cursiva) en paréntesis valores máximos y mínimos. Medias con el mismo superíndice no presentan diferencias significativas entre sí. Medias con diferente superíndice presenta diferencias significativas entre sí, valor p < 0,05 análisis estadístico de comparativa múltiple Tukey`s.

El índice de cintura/talla cuantifica la distribución de la masa corporal y diversos estudios han demostrado que muestra una buena correlación con enfermedades cardiovasculares y riesgo metabólico, independientemente del origen étnico. La relación antropométrica entre cintura/talla (ICT) tiene un valor de referencia óptimo marcado en 0,5 (Lee et al., 2008; Hernández-Rodríguez & Duchi Jimbo, 2015; Baioumi, 2019). Los resultados mostraron que el 88,2% de la población (n=90) presentaron valores por encima del valor óptimo para dicho índice (valor  $p < 0,0001$ ). El grupo de normopeso fue el que más se ajustó al valor de referencia óptimo, aunque el 14,7% (n=15) de los voluntarios presentaron una índice cintura/talla mayor a 0,5. En el caso del grupo de sobrepeso y obesidad, el promedio se alejó con diferencia del valor de referencia (0,58 y 0,65, respectivamente). Mediante la literatura se ha descrito que la alteración en la índice cintura/talla puede ser un marcador revelador de resistencia a la insulina y dislipemia en sujetos que mediante el IMC se categorizan como normales de apariencia “saludable” (Anoop et al., 2021). Respecto a los resultados de la presente tesis doctoral, queda una vez más demostrado que la clasificación según el IMC presenta sesgos para clasificar correctamente la población en condición de obesidad.

La medida exploratoria de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) se encontró dentro de los valores de referencias fisiológica para los grupos normopeso y sobrepeso (113/72 y 116/72 mmHg, respectivamente), mientras que el grupo de obesidad presentó valores de tensión arterial elevada (128/78 mmHg). Al comparar los resultados, se observa que la tensión arterial aumenta de normopeso a sobrepeso y de este a obesidad. Dentro del grupo en condición de obesidad el 57,1% (n=28) presentó valores para hipertensión arterial (HTA). Estudios reportan que entre el 60 y 70% de la HTA en adultos es debida al exceso de masa corporal (García Casilimas et al., 2017). La obesidad contribuye a la HTA mediante varios mecanismos, entre los que destacan la resistencia a la insulina y el gasto cardíaco (Jiang et al., 2016).

Existen otros parámetros como es el caso del perímetro de cintura (PC), el índice de masa relativo (RFM), el porcentaje de grasa corporal (%GC) o la relación cintura cadera (RCC), que presentan una mejor predicción del riesgo cardiometabólico y ofrecen mejor información sobre la cantidad de grasa corporal (dato que en realidad define la obesidad). En este caso, los voluntarios se separaron por sexo para el análisis de los datos, dado que hay rangos diferentes para hombres y mujeres (Tabla 4.3).

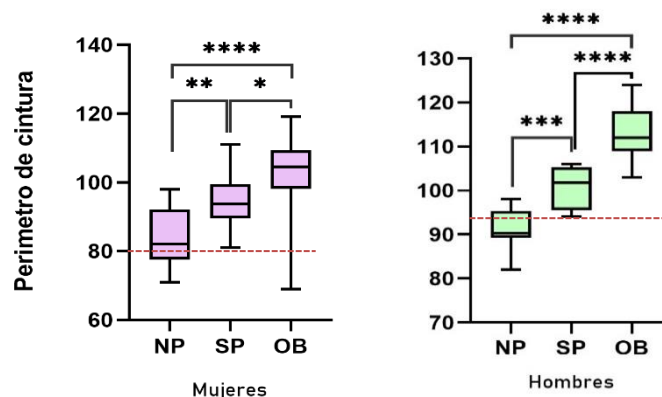
Respecto a los resultados PC para este grupo de voluntarios (FINDRISC  $\geq 12$ , n=102), se encontró que el 76,6% de las mujeres y el 59,5% de los hombres, presentaron un PC por encima de los valores de referencia. Un PC mayor a 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres se relacionan con el inicio de RI, según la literatura científica (Kim & Abbasi, 2019). Solo el 11,7% (n=7) de la población femenina presentaron un PC < 80 cm y el 19,0% (n=8) de la población masculina un PC < 94 cm.

Tabla 4.3 Parámetros para la clasificación de obesidad aplicado según los criterios del sexo

Variable y valores de referencias	Mujeres (n=60)	Variable y valores de referencias	Hombres (n=42)	Valor <i>p</i>
<b>PC (cm)</b>	<b>Media ± DE n (%)</b>	<b>PC (cm)</b>	<b>Media ± DE n (%)</b>	
<80 cm	75,1 ± 4,1 7 (11,7%)	<94 cm	89,3 ± 3,4 8 (19,0%)	< 0,0001
80 - 88 cm	83,9 ± 2,5 7 (11,7%)	94 - 102 cm	96,4 ± 1,2 9 (21,4%)	
>88 cm	100,4 ± 7,7 46 (76,6%)	>102 cm	111,2 ± 5,9 25 (59,5)	
<b>%GC</b>		<b>%GC</b>		
< 23,0 %	19,4 ± 2,9 4 (6,6%)	<11,0 %	-	< 0,0001
23,0 - 33,9 %	29,2 ± 2,4 18 (30,0%)	11,0 - 21,9 %	19,7 ± 1,8 8 (19,0%)	
34,0 - 39,9 %	37,6 ± 2,0 9 (15,0%)	22,0 - 27,9 %	25,7 ± 1,3 10 (23,8)	
≥ 40,0 %	46,6 ± 3,9 29 (48,3%)	≥28,0 %	35,2 ± 3,3 24 (57,1%)	
<b>RFM (%)</b>		<b>RFM (%)</b>		
23,0 - 34,9 %	-	11,0 - 21,9 %	-	< 0,0001
35 - 39,9 %	31,5 ± 3,0 (n=16)	22 - 27,9 %	25,6 ± 1,4 8 (19,0%)	
40,0 - 45,0 %	45,0 ± 1,9 (n=44)	28,0 - 45,0 %	33,6 ± 6,5 34 (80,9%)	
<b>RCC</b>		<b>RCC</b>		
<0,80	0,78 ± 0,0 4 (6,6%)	<0,95	0,92 ± 0,0 17 (40,2%)	< 0,0001
0,81-0,84	0,82 ± 0,0 8 (13,3%)	0,96-0,99	0,98 ± 0,0 12 (28,6%)	
≥0,85	0,93 ± 0,0 48 (80,0%)	≥1	1,0 ± 0,0 13 (30,9%)	

PC: Perímetro de Cintura; %GC: porcentaje de Grasa Corporal; RFM: Índice de Masa Relativo; RCC: Relación Cintura Cadera. Datos representados en primera línea promedio ± desviación estándar, segunda línea en paréntesis población que se adecua al valor de referencia.

Realizando un análisis entre el PC y el IMC (Figura 4.2), se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0,05$ ). De acuerdo con los resultados, las mujeres con obesidad presentaron un perímetro de cintura promedio de  $100,4 \pm 7,7$  cm y los hombres en la misma condición un promedio de  $111,2 \pm 5,9$  cm, valores que se encuentran muy por encima de las referencias para población europea (< 94 cm para hombre y < 80 cm para mujeres) (Zimmet et al., 2005). Los altos valores del PC se han asociado con eventos cardiovasculares y muerte súbita sobre todo en población masculina que rondan los 50 y 60 años (Kim & Abbasi, 2019).



**Figura 4.2 Relación entre perímetro e índice de masa corporal según el género**  
 PC: perímetro de cintura; NP: normopeso; SP: sobrepeso; OB: obeso; Línea roja: valor de referencia para mujeres < 80 y para hombres < 94 cm. \* valor  $p=0,0234$ ; comparación entre mujeres NP, SP y OB \*\* valor  $p=0,0096$ ; \*\*\*\* valor  $p < 0,0001$ . Comparación entre hombres NP, SP y OB \*\*\* valor  $p = 0,0007$ ; \*\*\*\* valor  $p < 0,0001$

El %GC es una medida que ayuda a diferenciar la materia grasa de la masa muscular que presenta una persona, dicho porcentaje puede variar según la edad, el género, la genética y el nivel de actividad física que desempeñe la personas (Mill-Ferreira et al., 2019). Debido a que los valores de referencia son diferentes según la edad, en el presente trabajo se tomaron los valores de referencia para el rango de edad de 40 a 59 años (Mill-Ferreira et al., 2019). Los resultados mostraron que, el 48,3% ( $n=29$ ) de las mujeres y 57,1% ( $n=24$ ) de los hombres se encontraron con valores para el rango muy alto ( $\geq 40$  y  $\geq 28\%$ , respectivamente). El exceso de grasa, en particular el exceso de grasa abdominal facilita e incrementa la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas (OMS, 2021).

La RCC, es un parámetro que se relaciona estrechamente con eventos cardiovasculares (Cao et al., 2018), la OMS indica que la RCC aparte de ser una medida para medir la grasa corporal, puede ser un indicador de la cantidad de grasa visceral que presenta una persona. Los resultados indican que el 80,0% ( $n=48$ ) de las mujeres y el 30,9% ( $n=13$ ) de los hombres presentaron un riesgo alto para eventos cardiovasculares, mientras que el 6,6% ( $n=4$ ) de las mujeres y el 40,2% ( $n=17$ ) de los hombres no presentan ningún tipo de riesgo cardiovascular. A pesar los resultados, la Fundación Española del Corazón, asegura que son los hombres quienes tienen más riesgo de tener enfermedades cardíacas, pero lo cierto es que en promedio el riesgo cardiovascular de una mujer equivale al de un hombre 20 años mayor.

Existen evidencias de que la escala FINDRISC también se puede utilizar como herramienta para cribado para detectar aquellos pacientes con riesgo cardiovascular adverso (López González et al., 2016; Santana et al., 2023). Investigaciones realizadas por Ocampo y colaboradores, encontraron que en un grupo de 796 voluntarios, los que presentaban puntuación  $\geq 12$ , presentaban también un perfil cardiovascular desfavorable y probablemente fuera un causante para el aumento de riesgo en el desarrollo de diabetes (Ocampo et al., 2019). Otro estudio realizado por Cuello y colaboradores, determinaron que en una corte de 262 participantes, los voluntarios que presentaban una puntuación  $\geq 12$  presentaban un riesgo cardiovascular entre moderado y alto, existiendo la tendencia al incremento del porcentaje de riesgo a media que aumentaba el puntaje de la encuesta FINDRISC (Cuello et al., 2023). Si se relacionan los resultados de la RCC y los obtenidos en la escala FINDRISC, el 55,9% de los voluntarios estudiados tienen una puntuación  $\geq 12$  y una relación cintura cadera de riesgo

moderado o alto, lo que indica que más del 50% de los participantes del presente trabajo, presentan un perfil cardiovascular desfavorable.

### 4.3. ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

#### 4.3.1. Perfil glucémico

Los parámetros bioquímicos dentro de la presente investigación aportan información fundamental que complementa a la información obtenida por otros métodos de valoración. En este apartado se incluyen pruebas exploratorias de la glucosa capilar, glucometría en ayuno, glucometría tras una carga de glucosa (Tabla 4.4).

Los resultados obtenidos en las pruebas bioquímicas para esta población gallega muestran que, la concentración de glucosa capilar varía en función del índice de masa corporal. Los voluntarios normopeso presentan valores medios para una glucosa capilar normal (<100 mg/dL), mientras que los voluntarios sobrepeso y obesos presentan valores de glucosa capilar alterada en ayuno (GAA) o lo que es igual a prediabetes. Si se analizan detalladamente los datos, se observa que dentro de los voluntarios normopeso, a pesar de presentar un promedio para glucosa normal, el 24,0% (n=6) presentan valores que corresponden a prediabetes (> 100 mg/dL). En el caso de los participantes con sobrepeso y obesidad, los valores se duplican e incluso se cuatuplican con respecto al porcentaje que presentaron los normopeso, se encontró que el 67,8% (n=19) de los individuos con sobrepeso y el 46,9% (n=23) de los individuos con obesidad presentaron valores de glucosa capilar correspondientes a prediabetes. Dentro de los individuos se registró que un 10,2% (n=5) presentaban valores para el diagnóstico de DMT2.

Haciendo una comparativa entre los resultados de la glucosa capilar con los resultados obtenidos en la prueba de PTOG, se encontró que los casos de prediabetes disminuyeron casi a la mitad. Entre los individuos con sobrepeso se registró un 35,7% (n=10) con valores para prediabetes, y entre los participantes con obesos la cifra fue de 24,4% (n=12). Aunque las dos pruebas presentan el mismo fin (medir la glucosa en sangre), una presenta más sensibilidad que la otra. La PTOG evalúa la forma en la que el cuerpo procesa la glucosa durante un periodo de tiempo prolongado y la medida de glucosa en ayunas evalúa los niveles de glucosa en el momento. Además, hay que tener en cuenta que existen ciertos parámetros que pueden influir en la medición de la glucemia capilar, como puede ser el tiempo desde la última ingesta de comida, el rango de las tiras reactivas que se utilizan o la calibración propia del medidor (Parramón, 2004).

Al desglosar los datos, sin tener en cuenta la clasificación del IMC, se encontró que el 22,5% (n=23) de los participantes presentaron valores para prediabetes y el 5,8% (n=6) condiciones para DMT2 sin diagnóstico previo. EL 71,6% (n=73) restantes presentaron una curva de glucemia con valores dentro de la normalidad.

Tabla 4.4 Características bioquímicas de los voluntarios (n=102)

Variable	Normopeso (IMC 18,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) n=25 (24,5%)	Sobrepeso (IMC 27- 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n= 28 (27,4%)	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) n= 49 (48,0%)	Valor p
<b>Perfil Glucémico</b>				
Glucosa capilar	96,2 ± 8,8 (85,0 - 114,0) <sup>a</sup>	104,8 ± 8,2 (88,0 - 119,0) <sup>a,b</sup>	111,7 ± 30,5 (87,0 - 281,0) <sup>b</sup>	0,0311
Glucosa Basal	85,5 ± 9,2 (65,0 - 107,0) <sup>b</sup>	95,7 ± 11,2 (77,0 - 125,0) <sup>b</sup>	99,1 ± 31,2 (70,0 - 298,0) <sup>b</sup>	0,0649
Glucosa Basal a los 120 min.	81,2 ± 23,6 (46,3 - 165,0) <sup>a</sup>	102,7 ± 26,1 (36,2 - 176,0) <sup>b</sup>	105,5 ± 26,6 (38,9 - 170,0) <sup>b</sup>	0,0008
Hb1Ac	4,9 ± 0,3 (4,2 - 5,3) <sup>b</sup>	5,1 ± 0,4 (4,4 - 6,1) <sup>b</sup>	5,3 ± 1,2 (4,3 - 11,0) <sup>b</sup>	0,1038
<b>Clasificación según la prueba de tolerancia a la glucosa</b>				
Glucosa normal	24 (96,0%)	17(60,7%)	32 (65,3%)	
GAA	0 (0,0%)	8 (28,6%)	8 (16,3%)	
TGA	0 (0,0%)	2 (7,1%)	3 (6,1%)	
GAA + TGA	1 (4,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
DTM2	0 (0,0%)	1 (3,6%)	5 (10,2%)	
<b>Resistencia a la insulina</b>				
Insulina basal	7,0 ± 3,6 (3,2 - 17,9) <sup>a</sup>	9,2 ± 4,1 (4,3 - 20,2) <sup>a,b</sup>	12,0 ± 10,7 (4,4 - 77,1) <sup>b</sup>	0,0338
HOMA.IR	1,4 ± 0,7 (0,7 - 3,9) <sup>a</sup>	2,3 ± 1,3 (1,0 - 5,8) <sup>a,b</sup>	3,0 ± 2,1 (1,2 - 14,1) <sup>b</sup>	0,0017

NP: normopeso; SP: sobrepeso; OB: obesidad; GAA: glucosa alterada en ayuno; TGA: tolerancia de glucosa alterada. Datos representados en primera línea promedio ± desviación estándar, segunda línea en paréntesis valores máximos y mínimos. Para las diferencias en la distribución de frecuencias entre los grupos, los valores de *p* se evaluaron con la prueba ANOVA para valores paramétricos y Kruskal Wallis para datos no paramétricos. Medias con el mismo superíndice no presentan diferencias significativas entre sí. Medias con el mismo superíndice presentan diferencias significativas entre sí. Medias con diferente superíndice no presentan diferencias significativas entre sí. valor *p* <0,05 análisis estadístico de comparativa múltiple Tukey's.

Llama la atención que un (1) voluntario del grupo de sobrepeso y uno (1) del grupo de obesidad, presentaron valores de hipoglucemia tras realizar la sobrecarga de glucosa. La ADA, define la hipoglucemia como un evento acompañado de concentraciones de glucosa plasmática por debajo de 54 mg/dL (Davies et al., 2022). Dichos valores se asocian con un exceso de morbimortalidad, incrementa el coste asociado al cuidado que tiene la DMT2 y conlleva una pérdida de productividad de los sujetos afectados (Mezquita-Raya et al., 2013).

Otro evento que llama la atención es que, dentro del grupo de los obesos, un (1) voluntario presentó niveles de glucosa basal de 298 mg/dL en ayuno. Las hiperglucemias mantenidas en el tiempo pueden tener complicaciones serias, como pueden ser daños en los nervios (neuropatía), daño en los riñones (nefropatía diabética o insuficiencia renal), daño en los vasos sanguíneos de la retina (retinopatía diabética) o incluso pie diabético. Cuando el nivel de glucosa en sangre supera los 600 mg/dL se atraviesa por una afección conocida como “síndrome diabético hiperosmolar” que puede terminar en un coma diabético (FEDE, 2021).

La relación entre la escala FINDRISC y prueba de PTOG es más precisa cuantos más puntos se obtiene en dicha escala. Los resultados mostraron que de los 102 voluntarios que participaron en las pruebas bioquímicas, 38 presentaron una puntuación de riesgo moderada, dentro de esa puntuación 9 participantes presentaron valores de glucosa para prediabetes. 35

personas presentaron puntuación para riesgo alto y se identificaron 14 participantes con valores de glucosa alterada (10 prediabetes y 4 DMT2) y por último 4 voluntarios presentaron > 20 puntos o lo que es igual a riesgo muy alto, siendo 2 de ellos prediabéticos y 1 DMT2. Cabe mencionar que, 5 participantes diagnosticados con prediabetes obtuvieron una puntuación FINDRISC de 12, situación que valida el bajar la puntuación población gallega. En resumen, en los 102 voluntarios que participaron en las pruebas bioquímicas, la escala FINDRISC expuso que el 75,5% (n=77) presentaban riesgo para el desarrollo de DMT2 y las pruebas bioquímicas expone que el 33,8% (n=26) de esos voluntarios presentan prediabetes y DMT2. Datos que confirman una vez más que la escala FINDRISC es un buen test para el tamizaje de la población en general.

La prediabetes es la antesala de la DMT2, aunque en este estado se presentan valores elevados de glucosa en sangre se puede prevenir o incluso evitar la manifestación completa de DMT2 (Rosas-Saucedo et al., 2017). Las personas con normogluceemia presentan un aumento en el riesgo del 0,7% por año para el desarrollo de DMT2, en comparación con el 5-10% por año que presentan las personas con glucosa alterada en ayuno o tolerancia de la glucosa alterada. Mientras que las personas con glucosa alterada combinada (glucosa alterada en ayuno + tolerancia de glucosa altera posterior a la sobrecarga de glucosa) tienen el doble de probabilidades de desarrollar DMT2 que aquellas con solo una de dos condiciones (Mata-Cases et al., 2015). Estudios han demostrado que, en un periodo de 3 a 5 años, cerca del 25% de las personas en estado de prediabetes progresan a DMT2, el 25% regresan a un estado de tolerancia normal a la glucosa y el 50% permanecen en estado de prediabetes (Paulweber et al., 2010). Se sabe que más de la mitad de la población europea mantiene la condición de prediabetes hasta el final de sus vidas (NICE, 2012).

Dentro de la población gallega estudiada, se identificó que cerca del 30% de los voluntarios desconocían su condición y por lo tanto no habían recibido ninguna pauta o un diagnóstico adecuado para la patología (especialmente los voluntarios DMT2). Por nuestra parte se ha confirmado la tendencia de que las personas subjetivamente “sanas” rechazan el diagnóstico de una enfermedad asintomática pero que trae consigo consecuencias graves. Por lo general la DMT2 se diagnostica en visitas rutinarias al médico o por quejas somáticas, como pueden ser cansancio o visión borrosa. La percepción que presenta el paciente sobre la seriedad del diagnóstico suele ser infravalorado, dado que la sintomatología no es severa y el tratamiento no es invasivo (Jiméz-Chafey & Dávila, 2007).

En la actualidad, la hemoglobina glicosilada (Hb1AC) se considera uno de los parámetros para el diagnóstico de la DMT2 según la Asociación americana de Diabetes (ADA, 2018). La Hb1AC es el parámetro bioquímico más conveniente para calcular los problemas con el control de la glucosa en sangre, dado que es una prueba que ofrece como resultado la media de los valores de glucosa circulante en sangre de los últimos 3 meses (De'marziani & Elbert, 2018). Aunque se ha demostrado que es una prueba que presenta menor sensibilidad que la prueba de tolerancia oral de la glucosa, por lo que aún es discutible cual debería de ser la prueba de referencia para diagnosticar la diabetes (Thewjthcharoen et al., 2019).

Según los valores medios que presentaron los grupos de normopeso, sobrepeso y de obesidad, todos se encuentran en el rango normal para la Hb1AC y no presentan diferencias estadísticas significativas ( $p=0,1038$ ). Realizando un análisis desglosado de los resultados, se observó que entre el grupo de voluntarios con sobrepeso u obesidad (n=77), hay 5 voluntarios (6,5%) que presentan prediabetes y 2 (2,6%) que presentan niveles de Hb1AC correspondientes al diagnóstico de DMT2. Los resultados obtenidos en esta población gallega en términos de discordancia del diagnóstico utilizando la Hb1AC y la prueba de tolerancia oral a la glucosa,

concuerdan con otros estudios realizados en población mediterránea; González-Sánchez y colaboradores, realizaron un estudio en una cohorte de 377 pacientes a los que se les tomo la Hb1AC y glucosa basal. A través de ese estudio determinaron que el número de diagnósticos no eran iguales en ambas pruebas y llegaron a la conclusión que si se aplicaba la Hb1AC como único criterio de diagnóstico, retrasarían el dictamen de DMT2 en la mitad de los voluntarios, especialmente en los que presentan valores bajos de glucemia basal (González-Sánchez et al., 2010).

El informe del comité internacional de expertos compuesto por miembros designados por la Asociación Estadounidense de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Federación Internacional de Diabetes, recomiendan combinar la prueba de tolerancia oral a la glucosa con la Hb1AC, aunque esta última presenta ventajas sobre la glucosa, su uso exclusivo podría presentar problemas (Kilpeläinen et al., 2009; Nathan et al., 2009).

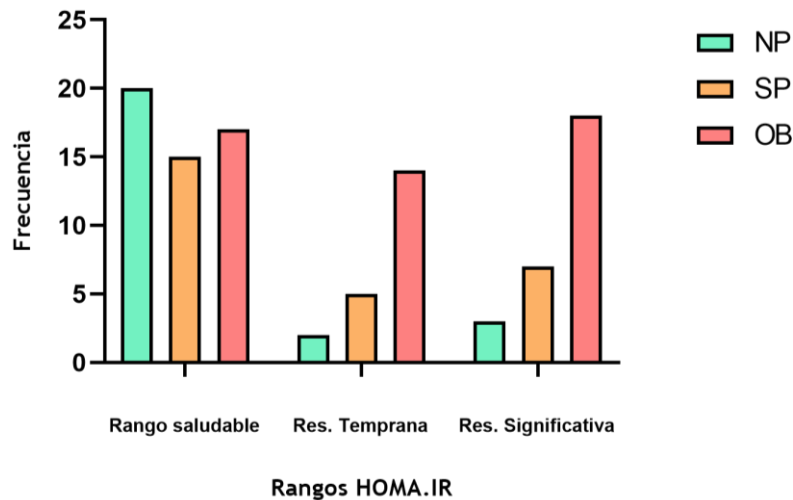
Como se describió con anterioridad en el apartado 1.4 de la introducción de la presente tesis doctoral, la insulina es la hormona que ayuda a que la glucosa circulante en sangre entre en las células de los músculos, grasa e hígado, donde se utilizará como fuente de energía. El análisis de insulina basal permite saber las concentraciones de esta hormona en sangre y lo ideal es que se encuentre entre los 3 y los 25  $\mu\text{UI/mL}$ . En el caso de los voluntarios gallegos sujetos a estudio, se determinó que el 96,1% presentaron valores normales de concentración de insulina en sangre, el 2,9% presentaron valores de insulina por encima de 25  $\mu\text{UI/mL}$  y el 0,98% presento un valor de insulina menor a 3  $\mu\text{UI/mL}$ . El exceso de insulina en el torrente sanguíneo puede causar DMT2, eventos de hipoglucemia o señal de RI, mientras que los valores bajos pueden generar eventos de hiperglucemia, DTM1 o pancreatitis (Blonde et al., 2022).

La RI se identifica como la respuesta alterada a la estimulación de la insulina de los tejidos principales hígado, musculo y tejido adiposo llegando afectar la eliminación de la glucosa, lo que genera un aumento de producción de producción de insulina por parte de las células  $\beta$  (Freeman & Pennings, 2022). Clínicamente, la RI se asocia a consecuencias metabólicas como podrían ser hipoglucemia, niveles altos de tensión arterial, desregularización de los niveles de glucosa y disfunción endotelial. Eventos que colectivamente se conocen como SM (Fernández & Blázquez Fernández, 2018; Freeman & Pennings, 2022). Se considera que la resistencia a la insulina es el principal mecanismo fisiopatológico de la diabetes, su detección temprana es importante como estrategia de prevención, y parece un enfoque atractivo ya que surge en el estado previo al desarrollo de la DMT2 y sus complicaciones (González-González, 2022).

La técnica ideal para medir la resistencia a la insulina es el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico (clamp), consiste en administrar una cantidad conocida de glucosa e insulina mediante pensión venosa y utilizando un algoritmo matemático se estima con precisión la sensibilidad de esa persona a la insulina. Es un método complejo y que precisa de múltiples extracciones sanguíneas previas, es por lo que se utiliza en estudios de pequeña escala (Cabezas-Cerrato & Araujo, 2003). Mattews y colaboradores en 1985 propusieron el modelo homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA.IR), método que evalúa la función de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina a partir de las concentraciones basales en ayunas de glucosa e insulina (Tahapary et al., 2022). El modelo HOMA.IR se ha convertido en una herramienta clínica y epidemiológica ampliamente utilizada, su uso adecuado puede arrojar datos de gran validez para la investigación (Wallace et al., 2004).

Los resultados obtenidos en la población gallega para el cálculo del HOMA.IR separado por grupos según el IMC presentaron diferencias significativas ( $p < 0,005$ ), identificando que el 80% ( $n=20$ ) de los participantes normopeso presentaron un rango saludable respecto a la

resistencia de la insulina y solo el 12% (n=3) presentaron resistencia significativa a la insulina. En el lado contrario, se encuentran los participantes con obesidad. Aunque el 34,7% (n=17) de los participantes presentaron un rango saludable para la resistencia a la insulina, en conjunto son más lo que presentan resistencia temprana y resistencia significativa (28,6% (n=14) y 36,7% (n=18)) (Figura 4.3).



**Figura 4.3. Distribución de frecuencia para el modelo HOMA-IR diferenciado por grupos de índice de masa corporal. NP: normopeso; SP: Sobrepeso; OB: obesidad. Res: resistencia.** Para las diferencias en la distribución de frecuencias entre los grupos, los valores de  $p$  se evaluaron con la prueba ANOVA para valores paramétricos valor  $p = 0,0328$ .

Cuando se compara entre los resultados del HOMA-IR y los valores de glucosa basal de la prueba de PTOG, de los 29 participantes con prediabetes y diabetes, el 27,5% (n=8) presentaron resistencia temprana a la insulina y el 55,2% (n=16) presentaron resistencia significativa (Valor  $p < 0,0001$ ). El aporte de revisiones sistemáticas como la realizada por González-González y colaboradores, deja como resultado el análisis de 38 estudios en los que se implementa el HOMA-IR para evaluar la resistencia a la insulina. La conclusión a la que se llega es que cuanto más alto son los valores del modelo HOMA-IR, mayor será la asociación al riesgo de DMT2 e hipertensión (González-González et al., 2022).

La RI va de la mano con el SM. Este síndrome está presente en uno de cada cuatro adultos y su prevalencia aumenta notablemente en personas que presentan obesidad (Lau et al., 2006). Para el diagnóstico del SM además de presentar un perímetro de cintura  $\geq 94$  en hombres y  $\geq 80$  en mujeres (en la población europea), deben cumplir 2 de los 4 criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (glucosa, presión arterial, colesterol HDL y triglicéridos) los cuales fueron descritos en el apartado 3.6.2 de materiales y métodos.

Los resultados para el SM en la población gallega analizada, reveló 45 (44,1%) de estos voluntarios presentan SM y por tanto 57 (55,9%) voluntarios no. Según se avanza en el índice de masa corporal, van aumentando los voluntarios que presentan SM. En el caso de los normopeso 5 (20%) cumplieron los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, seguido se encontró que 11 (39,3%) de los participantes con sobrepeso y con diferencia, más de la mitad de los participantes obesos (exactamente 29 (57,1%)) reúnen las condiciones para síndrome metabólico.

Cuando se comparan los resultados en conjunto, se observó que dentro de los voluntarios que presentaron una resistencia a la insulina significativa (27,5%), un 17,6% presentaron SM

y un 15,7% presentan valores de sobrecarga oral de glucosa alterada, bien sea para el diagnóstico de prediabetes o diabetes (Tabla 4.5). Los valores altos de glucosa y la resistencia a la insulina se propusieron hace más de 30 años como factores importantes para el SM. Estudios clínicos y de población aportan correlaciones entre la hiperinsulinemia, la RI en personas con SM (Da Silva et al., 2020). Los datos científicos apoyan que una persona que presente DMT2 o prediabetes presenta SM si al menos cumple dos de los criterios que están establecidos para su diagnóstico. Además, un sujeto con tolerancia normal a la glucosa puede presentar SM si presenta resistencia a la insulina definida por el cuartil más alto del modelo HOMA.IR (Costa et al., 2003).

**Tabla 4.5. Relación entre resistencia a la insulina, síndrome metabólico, insulina basal y sobrecarga oral a la glucosa.**

HOMA.IR n (%)	Síndrome metabólico n (%)	Insulina basal Media ± DE	PTOG alterada n (%)	Valor <i>p</i>
No resistencia 52 (51,0%)	15 (14,7%)	6,6 ± 2,5 (3,2 - 20,0)	5 (4,9%)	<0,0001
Resistencia temprana 21 (20,6%)	12 (11,8%)	9,4 ± 1,6 (7,1 - 12,7)	8 (7,8%)	<0,0001
Resistencia significativa 28 (27,5%)	18 (17,6%)	16,8 ± 12,7 (4,7 - 77,1)	16 (15,7%)	<0,0001

**HOMA.IR:** cuantificación para la resistencia a la insulina; **PTOG:** Sobrecarga Oral a la Glucosa. Insulina basal, expresada en valor medio ± desviación estándar, segunda línea en cursiva valores mínimos y máximos registrados. Para la SOG solo se tendrán en cuenta a los voluntarios que presenten diagnóstico de prediabetes o diabetes.

Entre los resultados se encontró un caso inusual de hipoglucemia hiperinsulinémica (insulina basal de 77,1  $\mu$ UI/mL y glucosa basal 70 mg/dL). La hipoglucemia hiperinsulinémica suele presentarse cuando hay insulinoma o cuando existe el síndrome hipoglucémico pancreático no insulinoma (Torres-Arango et al., 2021). El insulinoma hace referencia a la presencia de tumores en el páncreas, lo que genera que se produzca niveles altos de insulina al margen de la cantidad de glucosa que exista en sangre (Apodaca-Torrez et al., 2006). A pesar de no presentar niveles de la glucosa para el diagnóstico de prediabetes, ni de DMT2, esta persona presentó resistencia a la insulina (14,1 según el HOMA.IR) y SM con valores de perímetro de cintura 113,5 cm, tensión arterial sistólica 138 mmHg y colesterol HDL de 52 mg/dL.

El análisis del perfil glucémico de los 102 participantes nos dejó como resultado el diagnóstico de 29 voluntarios con prediabetes y 6 voluntarios con diagnóstico de DMT2 que desconocían su situación. Además de dar a conocer que 49 individuos presentaron resistencia temprana y significativa para la insulina y que 45 participantes cumplieron los criterios para SM. La identificación de población en riesgo para el desarrollo de DMT2 es fundamental para emplear estrategias que frenen el aumento de la prevalencia de la patología.

#### 4.3.2. Perfil lipídico

Junto al perfil glucémico, se realizó el perfil lipídico para cada voluntario. En este apartado se incluye los parámetros de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad LDL (c-LDL) y triglicéridos (Tabla 4.6) descritos en el apartado 3.3.3 de materiales y métodos.

El perfil lipídico de la población en general ha presentado variaciones en los últimos años, debido a los cambios en el estilo de vida, fundamentalmente por el alto consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares y la ausencia de la actividad física (Blasco & Ascaso, 2019). Los sujetos que presenta valores alterados en el perfil lipídico tienen entre 2 o 3 veces más riesgo de enfermedades cardiovasculares que las personas que presentan valores de normalidad (Lau et al., 2006).

La molécula del colesterol es fundamental para la fisiología y fisiopatología humana, ya que es parte importante para la formación de hormonas, metabolismo de vitaminas como la D, desempeña funciones como la absorción de calcio, adecuada función cognitiva, regula procesos celulares que van desde la fluidez y la permeabilidad de la membrana celular (Schade et al., 2020). En este estudio se observó que el 52,0% (n=53) de la población sometida a estudio, presentó una tendencia hacia los valores más altos del valor de referencia del colesterol ( $\geq 200$  mg/dL).

Los datos analizados en función del IMC expusieron que, tanto los participantes normopeso como los obesos presentaron valores medios de normalidad ( $< 200$  mg/dL), aunque muy cerca del límite (197,2 y 196,5 mg/dL, respectivamente) (Tabla 4.6). En el caso de los voluntarios con sobrepeso presentaron una media por encima del valor de referencia (212,5 mg/dL). Cabe mencionar que, en los tres grupos se encontró población con niveles de colesterol dentro del rango limítrofe (200-240 mg/dL), siendo los obesos los que presentaban mayor población con dichos niveles (18 (36,7%)).

En el torrente sanguíneo el colesterol total se encuentra asociado al c-LDL de tipo aterogénico y al c-HDL de calidad protectora (NIH, 2022). El c-LDL es uno de los metabolitos más estudiados por ser un predictor fiable de enfermedades cardiovasculares y enfermedades coronarias (FERENCE et al., 2017). Los resultados indicaron que 87 (85,3%) personas presentaron valores normales para el c-LDL, mientras que 14 (13,7%) de los voluntarios presentaron valores por encima de los límites de referencia ( $< 160$  mg/dL). Lo que se considera es que dichos voluntarios pueden presentar algún porcentaje de riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando se analizaron los datos según el IMC, los tres grupos obtuvieron valores medios de normalidad.

Tabla 4.6. Perfil lipídico e índices aterogénicos de los sujetos sometidos a estudio

Variable (VR)	Normopeso (IMC 18,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) n=25 (24,5%)	Sobrepeso (IMC 27- 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n= 28 (27,4%)	Obesidad (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) n= 49 (48,0%)	Valor p
<b>Perfil Lipídico</b>				
<b>Colesterol total</b> ( $< 200$ mg/dL)	197,2 $\pm$ 32,3 (140,0 - 254,0) <sup>a</sup>	212,5 $\pm$ 24,1 (181,0 - 272,0) <sup>a</sup>	196,5 $\pm$ 30,8 (136,0 - 265,0) <sup>a</sup>	0,0837
<b>c-HDL</b> (30-70 mg/dL)	62,3 $\pm$ 14,4 (41,0 - 95,0) <sup>a</sup>	55,1 $\pm$ 11,5 (34,0 - 80,0) <sup>a,b</sup>	50,2 $\pm$ 10,9 (32,0 - 77,0) <sup>b</sup>	0,0004
<b>c-LDL</b> ( $< 160$ mg/dL)	116,5 $\pm$ 30,8 (70,0 - 176,0) <sup>a</sup>	134,5 $\pm$ 23,4 (104,0 - 187,0) <sup>a,b</sup>	120,7 $\pm$ 31,5 (48,0 - 200,0) <sup>a</sup>	0,0450
<b>Triglicéridos</b> ( $< 150$ mg/dL)	87,4 $\pm$ 53,5 (32,0 - 300,0) <sup>a</sup>	110,9 $\pm$ 65,5 (47,0 - 298,0) <sup>a</sup>	116,9 $\pm$ 57,4 (38,0 - 319,0) <sup>a</sup>	0,1250

VR: Valor de Referencia; IMC: Índice de Masa Corporal. Datos representados en primera línea promedio  $\pm$  desviación estándar, segunda línea en paréntesis valores máximos y mínimos. El cálculo del valor p, se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis (variables no paramétricas) y test a ANOVA (variables paramétricas) valores  $p \leq 0,05$  estadísticamente significativo. Medias con el mismo superíndice presentan diferencias significativas entre sí. Medias con diferente superíndice no presentan diferencias significativas entre sí., valor  $p < 0,05$  análisis estadístico de comparativa múltiple Tukey's.

El c-HDL es considerado un factor antiaterogénico con capacidad de ser un protector cardiovascular y antioxidante. Alrededor de la cuarta parte del colesterol sanguíneo es

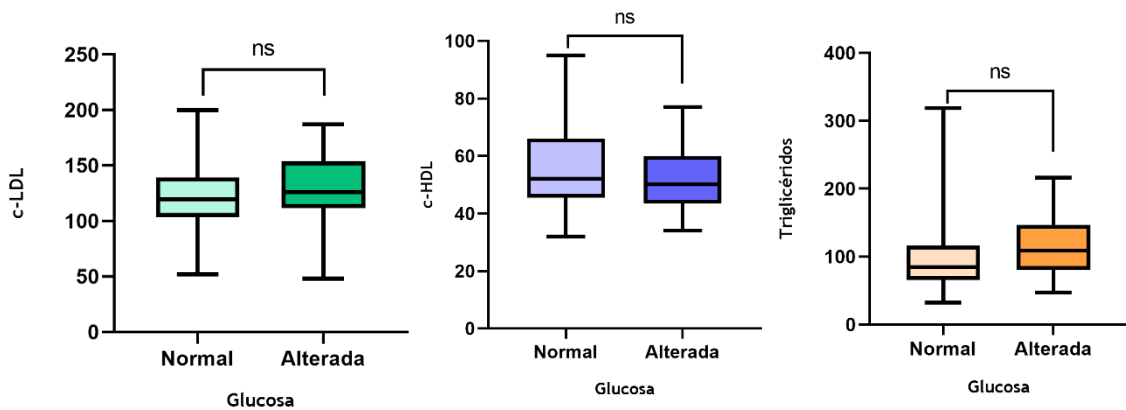
transportada por el c-HDL, a diferencia de los anteriores, cuando más elevados sean los niveles en sangre será mejor ya que la función de este es transportar hasta el hígado el colesterol sobrante y las placas acumuladas en las arterias para ser excretado del organismo (NIH, 2022).

Los resultados indican que existe una relación inversa entre el c-HDL y el IMC con una diferencia estadística de  $p < 0,0001$ . Los tres grupos presentaron niveles de c-HDL con valores medios de normalidad, siendo los voluntarios obesos los que presenten los valores más disminuidos ( $50,2 \pm 10,9$  mg/dL). En la práctica clínica se ha establecido diferentes valores de referencia para el c-HDL según el sexo, para las mujeres  $\geq 40$  mg/dL y para los hombres  $\geq 35$  mg/dL (Fundación Española del Corazón, 2022). En este estudio los resultados indicaron que 57 de 60 mujeres (95%) presentaron valores por encima del 40 mg/dL con una media de  $59,7 \pm 11,45$  mg/dL; y 39 de 42 hombres (92,8%) presentaron valores por encima de 35 mg/dL con una media de  $49,9 \pm 11,1$  mg/dL. Los voluntarios que no presentaron valores adecuados de c-HDL, se les recomendó iniciar algún tipo de actividad física y cuidar más la alimentación para mejorar sus niveles de colesterol HDL. Presentar valores adecuados para el colesterol total, c-HDL y c-LDL representa un riesgo bajo de ataque cardiaco. Unos niveles fuera de los valores de referencia se asocian con el riesgo de ataque cardiaco, ictus, aterosclerosis, entre otros (Fundación Española del Corazón, 2022).

Los triglicéridos junto con la glucosa son fuente de reserva energética para el cuerpo; tras una ingesta de alimento, los triglicéridos se almacenan en las células grasas del cuerpo (Ibarretxe & Masana, 2021). Los resultados del presente estudio mostraron que los triglicéridos aumentan cuando hay una alteración en el índice de masa corporal, aunque no llegan a superar el valor de referencia ( $< 150$  mg/dL). De forma general, 86 (84,3%) voluntarios presentaron valores óptimos para los triglicéridos y 17 (16,7%) presentaron valores dentro del rango normal-alto (150 – 500 mg/dL). Los triglicéridos en el rango normal-alto suele ser el resultado de factores ambientales secundarios como la dieta, el sobrepeso o la obesidad (Ibarretxe & Masana, 2021). Diversos estudios sugieren que el aumento de lípidos circulantes en el torrente sanguíneo y su oxidación son causantes de insensibilidad del receptor de insulina, empeorando la condición de resistencia a la insulina (Unger et al., 2014); lo que genera cambios en la producción y activación del complejo proteico de la lipoproteína lipasa, componente fundamental en la movilización y catabolismo de los triglicéridos (Rygiel, 2018).

La dislipemia aterogénica o dislipemia diabética, suele preceder el diagnóstico de la diabetes, sobre todo en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo como la obesidad central y RI (Cuevas & Alonso, 2016). Se trata de una agrupación anómala de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas que están interrelacionadas metabólicamente (Carmena, 2008). Las características principales de dicha dislipemia es presentar niveles altos de triglicéridos y c-LDL y bajos niveles de c-HDL, a lo que se le denomina “tríada lipídica aterogénica” (Carmena et al., 2004).

En relación con lo anteriormente expuesto, se realizó el análisis de los valores obtenidos para el perfil lipídico en función del resultado de la prueba PTOG, encontrando que los datos concuerdan con lo reportado en la literatura (Carmena, 2008; Roa Barrios et al., 2009; Unger et al., 2014). Los voluntarios con prediabetes y DMT2 presentaron una media de c-LDL y triglicéridos mayores ( $127,5 \pm 31,2$  mg/dL y  $113,5 \pm 43,4$  mg/dL, respectivamente) en comparación con los normoglucémicos y una media de c-HDL menor ( $51,5 \pm 10,4$  mg/dL) que los voluntarios normoglucémicos, aunque hay diferencia en los valores medio no existe una diferencia estadísticamente significativa (valor  $p > 0,05$ ) (Figura 4.4).



**Figura 4.4 Comparación entre el perfil lipídico y categoría de glucosa.**

Valores de referencia para c-LDL <160 ; c-HDL 30 -70; Triglicéridos: <150 mg/dL. Los valores *p* se evaluaron con la prueba *t* para datos paramétricos y prueba *t* Kolmogorov-Smirnov para no paramétricas. c-LDL Valor *p*=0,4058; c-HDL Valor *p*=0,1408; Triglicéridos Valor *p*=0,5645.

Las enfermedades cardiovasculares, especialmente la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte entre los pacientes con diagnóstico de diabetes. Este mayor riesgo se debe en parte al mal control metabólico que presenta la patología y a la presencia de dislipemia. Es por ello, que el manejo del paciente diabético debe ser multifactorial. Las guías de la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Diabetes, recomiendan que todo paciente con diabetes tipo 1 o tipo 2, que comprendan una edad entre 40 a 75 años, con niveles de c-LDL superiores a 70 mg/dL debe de recibir como tratamiento estatinas de moderada o alta intensidad, dependiendo del riesgo (Grundy et al., 2019; ADA, 2022). En cuanto a esta recomendación, los voluntarios de la presente tesis doctoral que presentaron valores alterados para el c-LDL, no se encontraban en tratamiento de ningún tipo cuando fueron reclutados para el estudio.

#### 4.3.3. Relación de índices aterogénicos y resistencia a la insulina

En función de los resultados obtenidos en el perfil lipídico, se realizaron los cálculos para los índices aterogénicos asociados al riesgo cardiovascular (Tabla 4.7).

La resistencia a la insulina se encuentra estrechamente relacionada con la hipertrigliceridemia y la tasa total de lípidos en sangre después de la ingesta de alimentos (lipidemia posprandial). La hipertrigliceridemia es una alteración común en el estado de prediabetes, precediendo en el tiempo a la aparición de la hiperglucemia crónica (Carmena, 2008). No hay una explicación definitiva para la correlación entre la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina, se sabe que los niveles altos de triglicéridos en sangre interfieren en el metabolismo de la glucosa en los músculos. En este sentido la relación entre los triglicéridos y el c-HDL se ha propuesto como una alternativa para estimar la acción de la insulina (Siddiqi & Mansbach, 2012).

Según los datos reflejados en la tabla 4.7, los tres grupos de índice de masa corporal presentaron valores por debajo del valor de referencia (3,5) observando una diferencia significativa entre los grupos (valor *p*=0,0026). Los voluntarios con obesidad y sobrepeso mostraron un promedio mayor de este índice en comparación que los voluntarios normopeso ( $2,5 \pm 1,4$  y  $2,2 \pm 1,6$ , respectivamente); sin embargo, en los tres grupos se detectaron

participantes con este índice aterogénico aumentado obedeciendo al 14,7% (n=15) de la población total. De los participantes que presentan este índice aterogénico alterado, el 8,8% (n=9) presentaron rango de resistencia a la insulina significativo y el 11,8% (n=12) presentaron SM. Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral concuerdan con la bibliografía; Unger y colaboradores, realizaron un estudio con 525 adultos los cuales fueron divididos en dos grupos con y sin síndrome metabólico. Los resultados mostraron que el valore medio de la relación triglicéridos / c-HDL fue mayor en el grupo con SM en comparación del grupo que no lo presentaba (Unger et al., 2014). Al igual que el estudio realizado por Campos Muñiz y colaboradores, los cuales evaluaron la capacidad que presenta el índice de triglicéridos /c-HDL en la predicción de diabetes. Los resultados obtenidos para el índice fueron significativamente mayores para los voluntarios que presentaban factores asociado al desarrollo de diabetes en comparación al grupo que no los presentaban (Campos Muñiz et al., 2023).

Tabla 4.7 Índices aterogénicos de la población sujeta a estudio

Variable (VR)	Normopeso (IMC 18,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) n=25 (24,5%)	Sobrepeso (IMC 27- 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n= 28 (27,4%)	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) n= 49 (48,0%)	Valor p
<b>Índices Aterogénicos</b>				
Relación TG/c-HDL	1,6 ± 1,3 (0,3 - 6,3) <sup>a</sup>	2,2 ± 1,6 (0,7 - 7,1) <sup>a</sup>	2,5 ± 1,4 (0,7 - 6,8) <sup>b</sup>	0,0026
Relación CT/c-HDL	3,3 ± 0,94 (2,2 - 5,7) <sup>a</sup>	4,0 ± 1,0 (2,6 - 6,4) <sup>b</sup>	4,1 ± 1,0 (2,5 - 7,1) <sup>b</sup>	0,0060
Relación c-LDL/c-HDL	2,1 ± 0,7 (1,0 - 3,9) <sup>a</sup>	2,5 ± 0,9 (1,5 - 4,9) <sup>b</sup>	2,5 ± 0,9 (0,9 - 5,0) <sup>b</sup>	0,2051

VR: Valor de Referencia; CT: Colesterol Total; TG: Triglicéridos; c-HDL: colesterol de la alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad. Datos representados en primera línea promedio ± desviación estándar, segunda línea en paréntesis valores máximos y mínimos. El cálculo del valor p, se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis (variables no paramétricas) y test a ANOVA (variables paramétricas) valores p ≤0,05 estadísticamente significativo. Medias con el mismo superíndice presentan diferencias significativas entre sí. Medias con diferente superíndice no presentan diferencias significativas entre sí, valor p <0,05 análisis estadístico de comparativa múltiple Tukey's.

La relación entre el colesterol total y el c-HDL es conocido también como el índice Castelli I. Según la literatura, la evaluación por encima de 3 en dicho índice confiere un valor predictivo mayor de evento cardiovascular, por lo tanto, se considera como un buen indicador de riesgo cardiovascular (Ranchal et al., 2022). En los tres grupos de análisis, los valores promedio superan al valore de referencia, los normopeso con 3,3 ± 0,94; los sobrepesos con 4,0 ± 1,0 y los obesos con 4,1 ± 1,0 (valor p=0,006). Un 73,5% (n=75) de la población total presentaron valores alterados para este índice, lo cual es un reflejo de que la población sometida a estudio presenta un colesterol total alto y un c-HDL bajo, lo que representa un alto riesgo para eventos cardiovasculares.

Por último, la relación entre el c-LDL y el c-HDL se considera un indicador de riesgo cardio vascular inminente; el c-LDL presenta capacidad aterogénica, los niveles altos de este bloquean la capacidad antioxidante y antiaterogénica que presenta el c-HDL (Du et al., 2020). El valor de referencia en este índice se establece en <2,5. Los resultados de la población evidencio que el 56,9% (n=58) presentaron una adecuación al valor propuesto, mientras que el 42, 1% (n=43) supero el valor de referencia. Cuando los valores se discriminaron según el IMC, no se encontraron diferencias significativas (valor p =0,2051). Al igual que en los anteriores índices, la relación c-LDL/c-HDL confirma el riesgo cardiovascular incluyendo en la población aparentemente sana.

Los resultados obtenidos en los índices aterogénicos en este estudio muestran una relación y un aumento significativo (valor  $p=0,003$ ) entre la media de los valores para los índices aterogénicos con respecto a los grupos de riesgo moderado, alto y muy alto según la escala FINDRISC, dichos resultados coinciden con otros estudios realizados en población diabética (Zhu et al., 2015; Andreeva-Gateva et al., 2016). Lo que podrían sugerir los resultados de la población estudiada, es que los índices aterogénicos dan una plusvalía a la predicción de desarrollo de DMT2 si se combina con la escala FINDRISC. Igualmente, los índices aterogénicos por si solos, cobran un papel relevante, puesto que permiten la detección temprana de aquellas patologías que de manera individual o coexistiendo con otras, predisponen la aparición de enfermedades cardiovasculares.

#### 4.4. VARIANTES GENÉTICAS

De los 102 voluntarios que participaron en las pruebas bioquímicas y mediciones antropométricas, fueron seleccionados un total de 90 voluntarios, ya que reunían características de riesgo tales como presentar obesidad, puntuación  $\geq 12$  en la escala FINDRISC y presentar valores de glucosa en el rango de prediabetes y DMT2. Los participantes que presentaban sobrepeso y reunían los criterios anteriormente comentados, fueron reclasificados como población obesa tomando como referencia los resultados de los parámetros diferentes al índice de masa corporal. En cuanto al grupo control o normopeso se mantiene la clasificación del IMC, dado que son voluntarios que no presentan valores alterados de glucosa, ni riesgo para el desarrollo de diabetes según la escala FINDRISC.

Finalmente, los voluntarios fueron categorizados según la condición de normopeso u obesidad, según el caso, junto al diagnóstico de la prueba de la tolerancia oral a la glucosa quedando así tres grupos distribuidos en: normopeso o grupo control normoglucémicos ( $n=23$ ), obesos normoglucémicos ( $n=43$ ) y obesos con glucosa alterada ( $n=24$ ).

De los 90 participantes, el 56,7% ( $n=51$ ) eran mujeres y el 43,3% ( $n=39$ ) eran hombres. La edad media de los participantes fue  $52,8 \pm 7,4$  años. La población masculina que presentó obesidad obtuvo un porcentaje promedio de grasa de 30,9% y las mujeres un 38,1%, ambos porcentajes se corresponde a la clasificación de obesidad.

A partir de sangre entera se extrajo la muestra de ADN de los voluntarios para ser analizados de dos formas. Por un lado, se realizó el test de riesgo genético DMT2. Como se indicó en la sección 3.3.4 de material y métodos se incluyen 16 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que han demostrado estar íntimamente ligadas con el desarrollo de DMT2 (Berumen et al., 2019). Los datos genéticos son combinados con datos de origen étnico, edad, IMC, sexo y antecedentes familiares de disposición de diabetes y se obtiene finalmente una puntuación que indica el riesgo de sufrir diabetes. Uno de los informes tipo se incluye en el Anexo (VIII). Por otro lado, se realizó la prueba de riesgo para desarrollo de obesidad con los 64 SNPs que se escogieron y que se describieron en el apartado de materiales y métodos. Mediante el análisis de dichas variables se desarrolló una puntuación de riesgo genético que indica la predisposición al desarrollo de obesidad.

##### 4.4.1. Variantes genéticas y DMT2

En el caso del teste de DMT2, los resultados obtenidos muestran que 3 de los 16 SNPs no presentaron o presentaron baja frecuencia alélica de riesgo, mientras que 8 de 16 SNPs presentaron un porcentaje mayor al 50% en las frecuencias alélicas de riesgo. Los porcentajes de riesgo genético que se obtuvo en promedio para cada grupo analizado fueron, el grupo

normopeso 41% (riesgo intermedio), el grupo de obesos normoglucémicos 58% (riesgo alto) y los voluntarios con obesidad y glucosa alterada 67% (riesgo alto).

El gen *HNF1A* fue el único que presentó una frecuencia alélica de riesgo del 0%. *HNF1A* se asocia a la forma monogénica de la diabetes, es decir con la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (diabetes MODY) (Yasutaka, 2022). *HNF1A*, se expresa principalmente en el hígado, intestino, páncreas y riñones. La función que desempeña en el páncreas es la secreción de la insulina (Yasutaka, 2022). Es probable que la razón por la que nuestros voluntarios no presenten esta variante genética es que ninguno de nuestros voluntarios presenta DMT2 monogénica.

Seguido se encuentran las frecuencias alélicas de riesgo más bajas y fueron para las variantes *SLC16A11* y *INS-IGF2*, (0,05% y 0,02% respectivamente) que en este caso la variante de riesgo solo se vio expresada en la población obesos normoglucémicos. Se sabe que el alelo de riesgo (T) de *SLC16A11* es común en personas de ascendencia mexicana y latinoamericana, aunque se presenta de forma poco común en otras poblaciones (Williams et al., 2014; Zhao et al., 2019). Algo similar ocurre con el gen *INS-IGF2*, el cual su alelo de riesgo (T) se asocia con el desarrollo de DMT2 en población latina y afroamericana (Mercader et al., 2017). A pesar de que los voluntarios seleccionados para este estudio eran de origen étnico europeo, 4 fueron heterocigotos (GT) para el SNP del gen *SLC16A11* incluido en el test de PATIA y solo 1 voluntario fue homocigoto para el alelo de riesgo (TT) del SNP del gen *INS-IGF2*.

En el caso contrario, se encontraron 8 SNPs con unas frecuencias alélicas de riesgo mayor al 50%. En el caso del grupo control, las mayores frecuencias del alelo de riesgo son para los SNPs de los genes *ADCY5*, *KCNQ1*, *PPARG*, *CDKN2A/B1*, *WFS1*, *SLC30A8*, *JAZF1* y *HHEX/IDE*. En el caso de los obesos normoglucémicos y con glucosa alterada, las variantes genéticas son casi las mismas. Los SNPs comunes entre ambos grupos fueron *KCNQ1*, *PPARG*, *ADCY5*, *SLC30A8*, *WFS1*, *CDKN2A/B1*, *HHEX/IDE*, la variación se ve en *JAZF1* que está presente en los obesos normoglucémicos y *FTO* en los obesos con glucosa alterada (Tabla 4.8).

La variante rs2237897 del gen *KCNQ1*, lo presentan los tres grupos de voluntarios con frecuencias alélicas diferentes, siendo los obesos normoglucémicos y los obesos con glucosa alterada los que presentan las frecuencias alélicas de riesgo más altas. Cabe mencionar que, los voluntarios del grupo de obesos con glucosa alterada presentan la máxima frecuencia alélica para alelo de riesgo que se puede obtener (100%). Esto se traduce en que los voluntarios obesos con glucosa alterada fueron homocigotos para el alelo de riesgo (CC). El gen *KCNQ1* codifica la subunidad formadora de poros de un canal de potasio ( $K^+$ ) dependiente de voltaje que es esencial para la fase de repolarización del potencial de acción en el músculo cardíaco. Además, *KCNQ1* se expresa en tejido que incluyen el cerebro, el tejido adiposo y el páncreas, así como la línea célula secretora de insulina INS-1 (Kasuga, 2011). El alelo de riesgo de *KCNQ1* también se asocia con una alteración de secreción de insulina lo que podría explicar por qué solo los voluntarios con los niveles de glucosa alterada son homocigotos para las variantes de riesgo.

El receptor gamma activo por el proliferado de peroxisomas (*PPARG*), regula la transcripción de varios genes diana que gobiernan la diferenciación de adipocitos y el metabolismo de glucosa y lípidos, así como la sensibilidad a la insulina y las vías inflamatorias (Mirza et al., 2019). Diferentes SNPs en el gen *PPARG* se han asociado con alteraciones del estado metabólico, incluida la resistencia a la insulina, la obesidad y la DMT2 (Cataldi, 2021). A pesar de que todos los grupos presentan una frecuencia del alelo de riesgo mayor al 50% para este SNPs, son los voluntarios obesos con glucosa alterada los que presentan mayor porcentaje (96%), lo que explicaría los valores de glucosa alterada que presentan estos voluntarios.

Tabla 4.8 Frecuencia del alelo de riesgo y de no riesgo para cada uno de los genes incluidos en el panel de PATIA

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Alelo de riesgo				Alelo no riesgo			
		NP	ON	OG	%	NP	ON	OG	%
<i>KCNQ1</i> - rs2237897	C	0,91	0,98	1,00	96	0,09	0,02	0,00	4
<i>PPARG</i> - rs1801282	C	0,80	0,92	0,96	89	0,20	0,08	0,04	11
<i>ADCY5</i> - rs11717195	T	0,96	0,80	0,79	85	0,04	0,20	0,21	15
<i>CDKN2A/B</i> - rs10811661	T	0,78	0,69	0,94	80	0,22	0,31	0,06	20
<i>WFS1</i> - rs4458523	G	0,72	0,71	0,51	65	0,28	0,29	0,50	36
<i>SLC30A8</i> - rs3802177	G	0,70	0,74	0,63	69	0,30	0,26	0,38	31
<i>HHEX/IDE</i> - rs1111875	C	0,50	0,69	0,58	59	0,50	0,31	0,42	41
<i>FTO</i> - rs9936385	C	0,35	0,33	0,56	41	0,65	0,67	0,44	59
<i>JAZF1</i> - rs849135	G	0,50	0,58	0,48	52	0,50	0,42	0,52	48
<i>KCNJ11</i> - rs5219	T	0,33	0,30	0,42	35	0,67	0,70	0,58	65
<i>TCF7L2</i> - rs7903146	T	0,30	0,29	0,38	32	0,70	0,71	0,63	68
<i>IGF2BP2</i> - rs4402960	T	0,26	0,24	0,31	27	0,74	0,76	0,69	73
<i>CDKAL1</i> - rs7756992	G	0,41	0,20	0,31	31	0,59	0,80	0,69	69
<i>SLC16A11</i> - rs75493593	T	0,00	0,05	0,00	2	1,00	0,95	1,00	98
<i>INS-IGF2</i> - rs149483638	T	0,00	0,02	0,00	1	1,00	0,98	1,00	99
<i>HNF1A</i> - rs483353044	A	0,00	0,00	0,00	0	1,00	1,00	1,00	100

rs: secuencia de referencia; NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada; %: promedio del porcentaje del gen entre los 3 grupos.

De este análisis se puede extraer que el gen *KCNQ1* y *PPARG*, son con diferencia los que presentan mayor frecuencia en el alelo de riesgo, siendo los voluntarios con obesidad y valores de glucosa alterado, los que presentan la máxima frecuencia alélica (100%) para el gen *KCNQ1*. Del total de participantes analizados en este segmento, el 56,7% (n=51) presentó riesgo moderado según el algoritmo del grupo PATIA, entre dichos voluntarios el 15,7% (n=8) presentaron valores de prediabetes en las pruebas bioquímicas. Mientras que, el 42,2% (n=38) de los participantes mostraron riesgo alto, donde 26,3% (n=10) presentaron valores para prediabetes y el 15,8% (n=6) diagnóstico de DMT2 según las pruebas bioquímicas. Lo que puede significar que la genética de estos participantes puede estar influyendo en el desarrollo de la patología,

#### 4.4.2. Variantes genéticas y obesidad

Los resultados obtenidos en el panel de obesidad muestran que 8 de los 64 SNPs analizados presentan una frecuencia alélica de riesgo menor al 20%, mientras que 28 de 64 SNPs presentaron un porcentaje igual o mayor al 50% en las frecuencias alélicas de riesgo. En el resto de los SNPs, la frecuencia del alelo de riesgo fue menor en la población obesa (independientemente del nivel de glucosa) que en la población normopeso. Este resultado aparentemente contradictorio podría explicarse por la deriva genética, así como por el número de muestras incluidas en el ensayo.

El análisis de los resultados indica que la frecuencia alélica de riesgo aumenta de un grupo a otro (Tabla 4.9), es decir, en el grupo control se encontraron 26 SNPs con una frecuencia alélica de riesgo igual o mayor al 50%, en el grupo de obesos normoglucémicos se encontraron 27 SNPs, mientras que en los obesos con glucosa alterada se encontraron 33 SNPs. Entre las frecuencias del alelo de riesgo destaca el SNP del gen *APOA5* con un 96%. Este gen traduce para la apoloproteína V, proteína calve para el metabolismo lipídico. La variante genética rs2266788 del gen *APOA5* se ha visto asociada con la alteración de las funciones de lípidos LDL y HDL, que conllevan a un estado más aterogénico con un impacto negativo en la salud cardiovascular (Sotos-Prieto, 2010; Guardiola, 2015).

La frecuencia alélica de riesgo que mayor % presenta entre los voluntarios obesos normoglucémicos, es la variante rs173539 del gen *CETP* con un 98%. Dicho gen codifica para la proteína de transferencia de éster de colesterilo, proteína que participa en el transporte inverso del colesterol desde la periferia hasta el hígado, donde se convertirá en ácidos biliares y se excretará. El aumento de la actividad del gen *CETP* reduce la relación HDL/colesterol total, situación que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (Suhy et al., 2015).

Tabla 4.9. Frecuencia del alelo de riesgo y de no riesgo para cada uno de los genes incluidos en el panel de obesidad

Gen + rs	alelo de riesgo	Alelo de riesgo				Alelo no riesgo			
		NP	ON	OG	%	NP	ON	OG	%
<i>APOA5</i> ;ZPR1 - rs2266788	A	1,00	0,93	0,96	96	0,00	0,07	0,04	4
<i>CETP</i> - rs173539	C	0,93	0,98	0,95	96	0,07	0,02	0,05	4
<i>APOA1</i> - rs670	C	0,87	0,90	0,96	91	0,13	0,10	0,04	9
<i>GPRC5B</i> - rs12444979	C	0,89	0,90	0,86	88	0,11	0,10	0,14	12
<i>QPCTL</i> - rs2287019	C	0,89	0,87	0,72	83	0,11	0,13	0,28	17
<i>ETV5</i> - rs9816226	T	0,74	0,90	0,82	82	0,26	0,10	0,18	18
<i>NRXN3</i> - rs11624704	A	0,89	0,78	0,74	80	0,11	0,22	0,26	20
<i>TMEM18</i> - rs2867125	C	0,70	0,84	0,80	78	0,30	0,16	0,20	22
<i>TMEM18</i> - rs6548238	C	0,70	0,84	0,80	78	0,30	0,16	0,20	22
<i>BDNF</i> - rs10767664	A	0,67	0,78	0,84	76	0,33	0,22	0,16	24
<i>SPRY2</i> - rs534870	A	0,80	0,76	0,72	76	0,20	0,24	0,28	24
<i>MAP2K5</i> - rs2241423	G	0,67	0,74	0,80	74	0,33	0,26	0,20	26
<i>LYPLAL1</i> - rs4846567	G	0,67	0,76	0,78	74	0,33	0,24	0,22	26
<i>HSD17B4</i> - rs10478424	A	0,72	0,81	0,67	74	0,28	0,19	0,33	26
<i>CCDC121</i> - rs3749147	G	0,72	0,70	0,70	71	0,28	0,30	0,30	29
<i>ZNF512</i> ;C2orf16 - rs1919128	A	0,70	0,71	0,70	70	0,30	0,29	0,30	30
<i>PLIN1</i> - rs2289487	T	0,72	0,65	0,61	66	0,28	0,35	0,39	34
<i>NEGR1</i> - rs2815752	A	0,70	0,64	0,64	66	0,30	0,36	0,36	34
<i>LY86</i> - rs1294421	G	0,67	0,67	0,46	60	0,33	0,33	0,54	40
<i>RSPO3</i> - rs9491696	G	0,22	0,74	0,82	59	0,78	0,26	0,18	41
<i>TBX15</i> - rs984222	G	0,59	0,55	0,59	57	0,41	0,45	0,41	43
<i>ADAMTS9</i> -AS2 - rs6795735	C	0,43	0,67	0,59	57	0,57	0,33	0,41	43
<i>IRS1</i> - rs2943650	T	0,57	0,61	0,52	56	0,43	0,39	0,48	44
<i>VEGFA</i> - rs6905288	A	0,59	0,57	0,50	55	0,41	0,43	0,50	45
<i>COBLL1</i> - rs13389219	C	0,50	0,50	0,65	55	0,50	0,50	0,35	45

Gen + rs	alelo de riesgo	Alelo de riesgo				Alelo no riesgo			
		NP	ON	OG	%	NP	ON	OG	%
<i>GRB14</i> - rs6717858	T	0,50	0,51	0,64	55	0,50	0,49	0,36	45
<i>ZNRF3-KREMEN1</i> - rs4823006	A	0,54	0,52	0,50	52	0,46	0,48	0,50	48
<i>GRB14</i> - rs10195252	T	0,46	0,49	0,61	52	0,54	0,51	0,39	48
<i>GNPDA2</i> - rs10938397	G	0,54	0,45	0,41	47	0,46	0,55	0,59	53
<i>FTO</i> - rs12149832	A	0,36	0,32	0,61	43	0,64	0,68	0,39	57
<i>FTO</i> - rs1558902	A	0,35	0,34	0,59	43	0,65	0,66	0,41	57
<i>FTO</i> - rs9939609	A	0,35	0,36	0,57	42	0,65	0,64	0,43	58
<i>FTO</i> - rs1121980	A	0,35	0,35	0,57	42	0,65	0,65	0,43	58
<i>GCKR</i> - rs780093	T	0,39	0,41	0,46	42	0,61	0,59	0,54	58
<i>FTO</i> - rs17817449	G	0,34	0,36	0,55	42	0,66	0,64	0,45	58
<i>FTO</i> - rs8050136	A	0,35	0,34	0,54	41	0,65	0,66	0,46	59
<i>DNM3</i> - rs1011731	G	0,46	0,36	0,33	38	0,54	0,64	0,67	62
<i>TNNI3K</i> - rs1514175	A	0,37	0,33	0,36	35	0,63	0,67	0,64	65
<i>FAIM2</i> - rs7138803	A	0,43	0,27	0,33	34	0,57	0,73	0,67	66
<i>SH2B1</i> - rs7359397	T	0,28	0,38	0,35	34	0,72	0,62	0,65	66
<i>HOXC13</i> - rs1443512	A	0,41	0,20	0,20	27	0,59	0,80	0,80	73
<i>LRRN6C</i> - rs10968576	G	0,28	0,31	0,20	27	0,72	0,69	0,80	73
<i>MTIF3</i> - rs4771122	G	0,24	0,31	0,23	26	0,76	0,69	0,78	74
<i>MC4R</i> - rs12970134	A	0,30	0,26	0,18	25	0,70	0,74	0,82	75
<i>NFE2L3</i> - rs1055144	T	0,20	0,22	0,32	24	0,80	0,78	0,68	76
<i>MC4R</i> - rs17782313	C	0,23	0,27	0,23	24	0,77	0,73	0,77	76
<i>MAP3k1</i> - rs11743303	G	0,16	0,22	0,33	23	0,84	0,78	0,67	77
<i>MC4R</i> - rs571312	A	0,23	0,28	0,20	23	0,77	0,72	0,80	77
<i>MC4R</i> - rs6567160	C	0,24	0,26	0,20	23	0,76	0,74	0,80	77
<i>LIPC</i> - rs10468017	T	0,17	0,23	0,25	22	0,83	0,77	0,75	78
<i>ITPR2</i> - rs718314	G	0,28	0,20	0,17	22	0,72	0,80	0,83	78
<i>TFAP2B</i> - rs987237	G	0,15	0,24	0,24	21	0,85	0,76	0,76	79
<i>LRP1B</i> - rs2890652	C	0,20	0,10	0,18	16	0,80	0,90	0,82	84
<i>SEC16B</i> - rs574367	T	0,07	0,19	0,17	14	0,93	0,81	0,83	86
<i>SEC16B</i> - rs543874	G	0,09	0,17	0,13	13	0,91	0,83	0,87	87
<i>ADRB3</i> - rs4994	G	0,04	0,06	0,13	8	0,96	0,94	0,87	92
<i>ZNF259</i> - rs2075290	C	0,00	0,09	0,05	5	1,00	0,91	0,95	95
<i>CLOCK</i> - rs1801260	G	0,04	0,09	0,00	5	0,96	0,91	1,00	95
<i>PRKD1</i> - rs11847697	T	0,02	0,05	0,04	4	0,98	0,95	0,96	96
<i>NCAM2</i> - rs11088859	A	0,00	0,02	0,02	2	1,00	0,98	0,98	98

rs: secuencia de referencia; NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada; %: promedio del porcentaje del gen entre los 3 grupos.

Otros SNPs que presentaron un promedio alto en la frecuencia del alelo de riesgo son los correspondientes a los genes *APOA1* con un 91%, *GPRC5B* con un 88%, *QPCTL* con un 83%, *ETV5* con un 82% y *TNEM18* con un 80%. Respecto al gen *APOA1*, se sabe que es la principal proteína del colesterol HDL y tiene un importante papel en el metabolismo de los lípidos, una de las funciones que cumple este gen es ser el principal componente de la vía de transporte del colesterol (De Luis et al., 2019). El gen *GPRC5B* es una proteína fundamental para mantener

una forma activa de Fyn quinasa en un microdominio de lípidos ricos en esfingolípidos. La cascada de señalización de fosforilación de tirosina mediadas por dicho gen desempeña una función importante en el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina a través del metabolismo dinámico de los esfingolípidos (Hirabayashi & Kim, 2020). Estudios en ratones ha mostrado que la ausencia de este gen protege de la obesidad inducida por la dieta y resistencia a la insulina. Lo que demuestra que *GPRC5B* se conserva funcionalmente en términos de metabolismo de los lípidos (Kim et al., 2012; Kim et al., 2018).

El gen *ETV5* está relacionado con el factor de transcripción ET versión 5, de expresión en el hipotálamo cuya función está asociada a la regulación del metabolismo y equilibrio energético. Diversos estudios asocian dicho gen con el IMC, especialmente en pacientes en estado de obesidad (Gutierrez-Aguilar et al., 2015). Lo que podría explicar por qué los voluntarios obesos del presente estudio son homocigotos para las variantes de riesgo y, por último, el gen *TNEM18* codifica para una de las proteínas de membrana 18, posiblemente relacionada con la regulación transcripcional del ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Diferentes estudios ubican la actividad de dicho gen en el hipotálamo y lo asocian con la adipogénesis, apetito y el equilibrio energético (Speakman, 2013). Respecto al SNP del gen *TNEM18*, tanto los obesos normoglucémicos como los obesos con glucosa alterada, presentaron una frecuencia del alelo de riesgo mayor que los normopeso.

Aunque la variante del gen *RSPO3* presento un promedio de frecuencia en el alelo de riesgo de un 59%, los voluntarios obesos normoglucémicos presentaron un 74% y los obesos con glucosa alterada un 82%. Este gen se asocia con una mayor relación cintura-cadera y también con el promover la distribución de la grasa en la parte superior del cuerpo al estimular la proliferación del tejido adiposo abdominal (Loh et al., 2020). Los voluntarios normopeso presentaron un perímetro de cintura promedio de 86,8 cm, mientras que los obesos normoglucémicos 102,7 cm y los obesos con glucosa alterada 105,9 cm, datos que se correlacionan con la frecuencia alélica de riesgo obtenida.

El gen *FTO* es conocido por su asociación a la masa grasa y a la obesidad y diversos estudios entorno a este gen, han demostrado el ligamento que existe con la obesidad (Rodríguez-López et al., 2010; Mizuno, 2018; Evans et al., 2022; Yin et al., 2023). Estudios en población europea han reportado altos porcentajes de frecuencia alélica para los SNPs del gen *FTO* (rs1121980, rs12149832, rs1558902, rs17817449, rs8050136, rs9939609) (Wang et al., 2011; Wen et al., 2012). Especialmente, el SNP rs9939609 se relaciona con sobrepeso grave y algunas de sus comorbilidades en poblaciones europeas (Rodríguez-López et al., 2010).

Algunos estudios centran las funciones del gen *FTO* con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad que se manifiesta ante la restricción de comida (Cecil et al., 2008). Sin embargo, otros estudios más recientes sugieren que la expresión de dicho gen es desde el hígado y que está regulado por señales metabólicas, como nutrientes y hormonas, pudiendo afectar al metabolismo de la glucosa y los lípidos (McMurray et al., 2013; Mizuno, 2018). En el análisis de los 90 voluntarios que participaron en el presente estudio, y especialmente la población obesa que presentaba la glucosa alterada, los SNPs del gen *FTO* presentó un promedio de 57% en la frecuencia del alelo de riesgo en las variantes del panel de obesidad. La variable rs9936385 del mismo gen que se analizó en el panel de PATIA, presento un 56% en la frecuencia del alelo de riesgo en el mismo grupo poblacional. Si se comparan los datos con los sujetos obesos normoglucémicos, la frecuencia alélica de riesgo es mayor, lo que podría sugerir que la regulación del gen *FTO* en estos voluntarios es hepática. Sería necesario un grupo poblacional más grande de voluntarios obesos con glucosa alterada para comprobarlo.

#### 4.4.3. Razón de probabilidad de variables genéticas

La razón de probabilidad (odds ratio en inglés), es una medida de asociación que indica la fortaleza de relación entre dos variables, en este caso es la relación que existe entre la patología de obesidad y las diferentes variantes genéticas. En el presente trabajo de tesis doctoral solo se realizó los cálculos para las variantes del panel de obesidad, dado que el panel de diabetes fue desarrollado por el grupo PATIA y cuenta con una patente que no permite obtener los datos del proceso, tan solo el resultado final del análisis.

Los cálculos de odds ratio se realizaron mediante la distribución alélica del grupo control frente al grupo problema, el análisis se hizo con un intervalo de confianza del 95% (Dominguez-Lara, 2018) (material de complemento Tabla3). En los resultados del grupo control frente a los obesos normoglucémicos, se encontró que 38 SNPs presentaron una puntuación  $\geq 1$ , donde 4 SNPs presentan diferencias significativas (valor  $p=0,05$ ). Cuando se realizó el análisis entre el grupo control y el grupo de obesos con glucosa alterada, se obtuvo que 33 SNPs presentaron una puntuación  $\geq 1$ , de los cuales 4 SNPs presentaron diferencias significativas (valor  $p=0,05$ ).

En el primer caso, la variante genética *RSPO3* presentó con diferencia el valor más alto de odds ratio (10,47, valor  $p < 0,0001$ ), seguidas de otras variantes como *SEC12B*, *ETV5*, *HOXC13*, *CEPT*, *ADAMTS9-AS2*, *CLOCK*, *TMEM18* y *PRKD1* (Figura 4.5). En el segundo caso, las variantes genéticas *HOXC13* y *RSPO3*, son las que presentan con diferencia un mayor odds ratio, 17,1 y 16,2 respectivamente; ambos con un valor estadístico significativo (valor  $p < 0,0001$ ), seguido se encontraron variables de genes como *ADRB3*, *APOA1*, *SEC16B*, *BDNF*, *MAP3K1*, todas las variantes de *FTO* (rs12149832, rs1558902, rs9939609, rs1121980, rs17817449, rs8050136) (Figura 4.6).

El gen *RSPO3* es de alta importancia en la capacidad de almacenamiento de tejido adiposo periférico (Loh, 2020). Como se comentó anteriormente, numerosos estudios respaldan la asociación entre el gen *RSPO3* y la relación cintura-cadera (Burgdorf et al., 2012; Berndt et al., 2013; Schleinitz et al., 2014; Loh et al., 2020). En este caso los datos del presente análisis se correlacionan con lo descrito en la literatura, puesto que se manifestó una diferencia significativa en el perímetro de cintura entre los grupos enfrentados ( $p = < 0,0001$ ). Dicha variable genética es de utilidad para determinar el riesgo de desarrollar obesidad y demuestra ser una de las variables que más peso tiene en el desarrollo de obesidad en la población gallega incluida en este estudio.

Respecto al gen *FTO*, el grupo de obesos con glucosa normal de esta población gallega, presento tres SNPs (rs1121980, rs9939609, rs17817449) con un odd ratio  $\geq 1$  (valor  $p > 0,05$ ), mientras que en el grupo de obesos con glucosa alterada presentaron valores de odds ratio  $\geq 1$  (valor  $p < 0,06$ ) para las 6 variables analizadas. *FTO* es un gen ubicado en el primer intrón, los SNPs de dicho gen fueron las primeras variantes comunes descubiertas asociadas con el IMC y el exceso de peso corporal (Speakman, 2015). Puntualmente, la variante rs9939609 cuando se encuentra en homocigosis da como resultado un riesgo 16 veces mayor de obesidad y un promedio de 3,0 kg de sobrepeso, además otras variantes como rs17817449, rs3751812 y rs7202116, se asociaron fuertemente con el sobrepeso y la obesidad (Frayling, 2007).

La interacción del gen *FTO* con otros genes como el *IRX3* y *RPGRIP1L* puede producir alteraciones en el mecanismo regulador de la expresión génica de *FTO* (Deng et al., 2018). Las regiones no codificantes del gen *FTO* están conectadas funcionalmente con los promotores del gen *IRX3* como un elemento regulador de largo alcance y los alelos de riesgo dentro de la región reguladora afecta la expresión de este (Smemo et al., 2014). El gen *IRX3* codifica para una homeoproteína que juega un papel importante en la formación de territorios cerebrales y desarrollo del hipotálamo anterior. Las neuronas hipotalámicas están involucradas en la

regulación de varios procesos fisiológicos, como el control homeostático de la ingesta de alimentos, el balance de agua y sal, el gasto de energía, la temperatura corporal y la presión arterial. Los fallos que se pueden presentar en el desarrollo que puedan afectar al hipotálamo puede provocar cambios profundos en los fenotipos como por ejemplo la obesidad (Cavadas, 2016; De Araújo & Velloso, 2020).

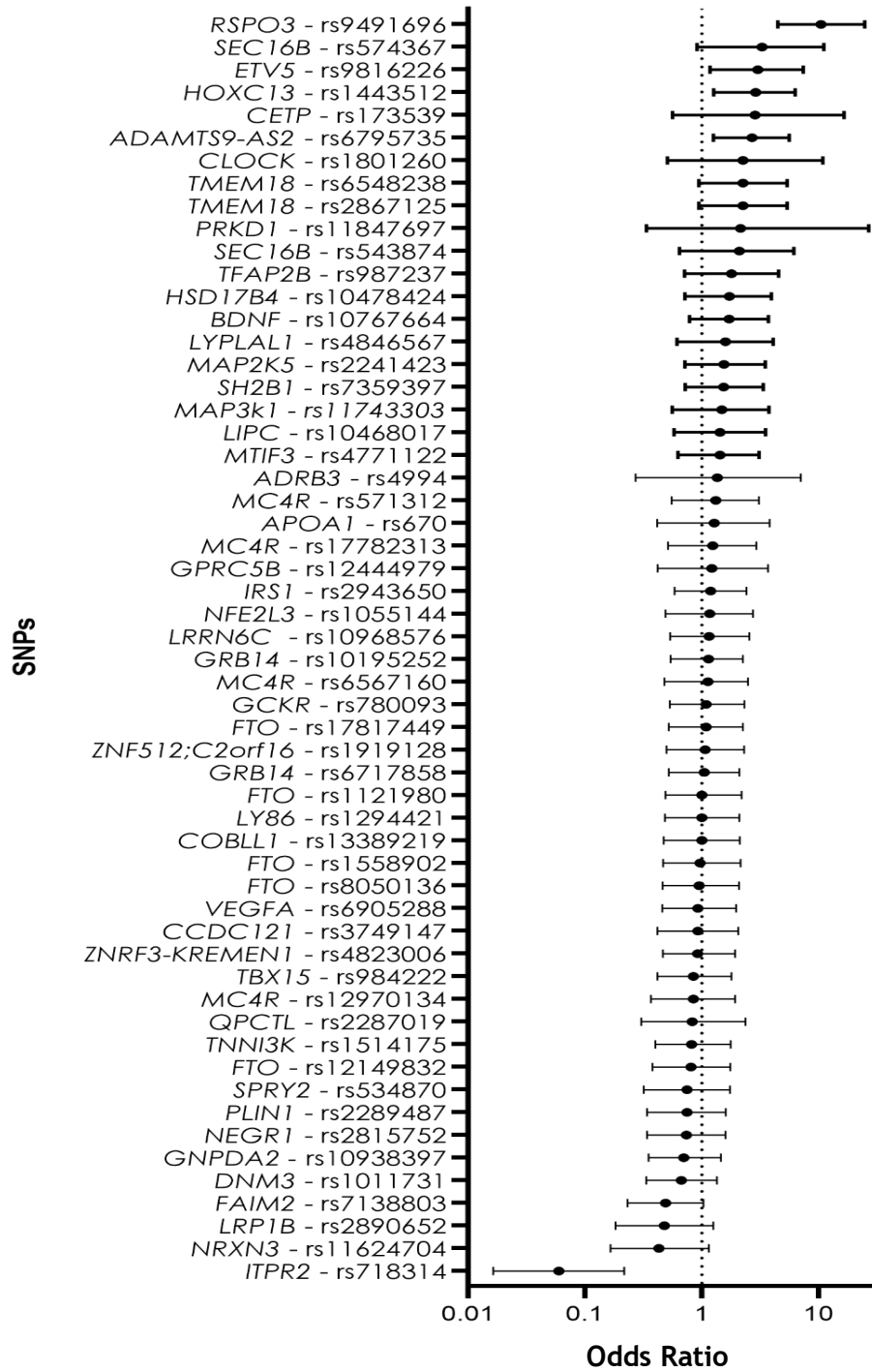


Figura 4.5 Representación gráfica de la ración de probabilidad (odds ratio) de los SNPs entre los voluntarios normopeso y obesos normoglucémicos. Representado el valor de odds ratio e intervalo de confianza al 95%

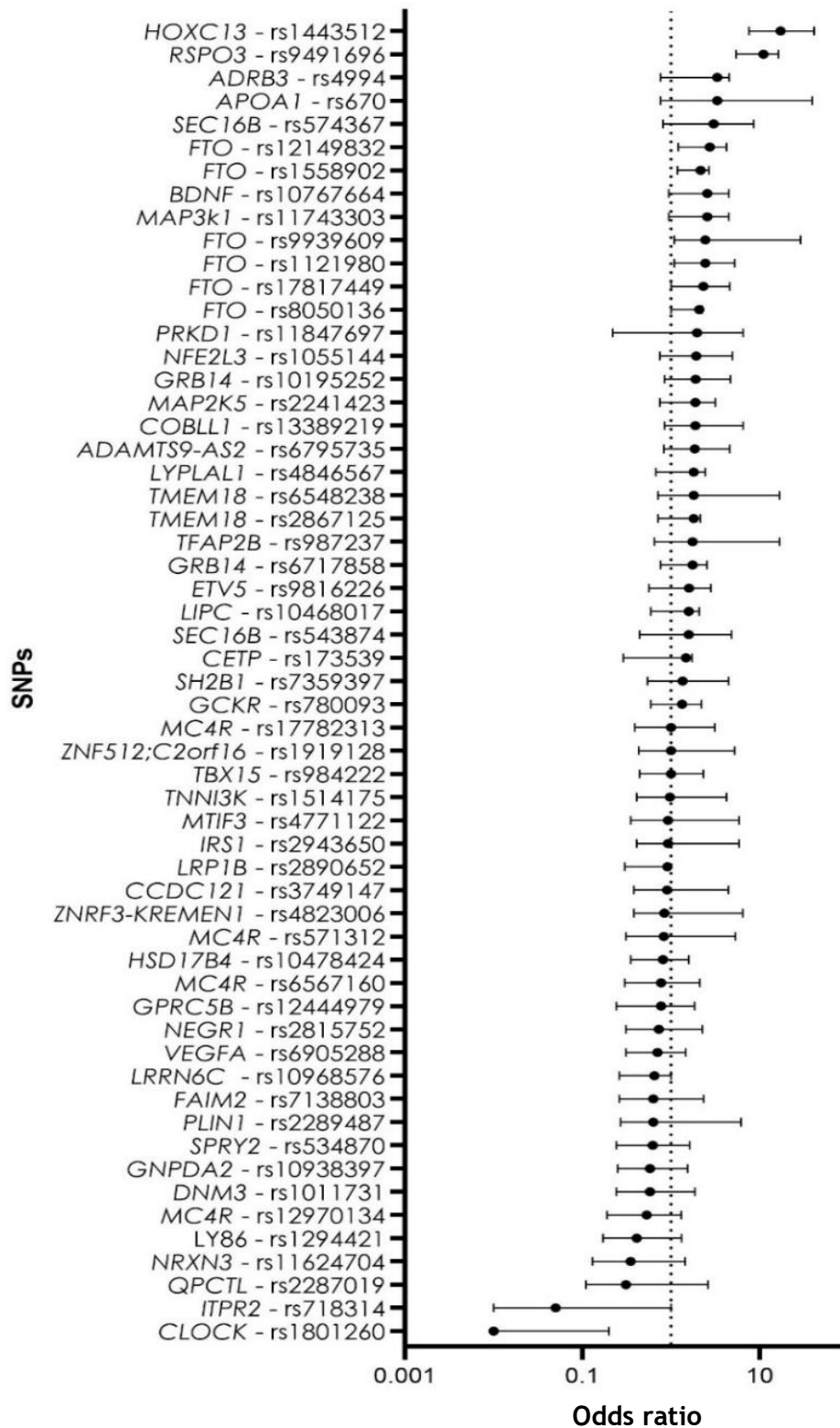


Figura 4.6 Representación gráfica de la ración de probabilidad (O.R) de los SNPs entre los voluntarios normopeso y obesos con glucosa alterada. Representado el valor de OR e intervalo de confianza al 95%

El gen *SEC16B*, es codificante para la proteína homólogo B del SEC16. proteína implicada en varios procesos biológicos, incluidos el metabolismo de los lípidos, la señalización de la insulina, las homeostasis energéticas y la regulación de la secreción de péptidos implicados en el control del apetito (Boigues & Mach, 2015). En particular los estudios genéticos han identificado una asociación entre las variantes en el gen *SEC16B* y el IMC. La presencia del alelo de riesgo (G) ha demostrado aumentar el riesgo de obesidad en diferentes poblaciones étnicas (Fu et al., 2016). En los voluntarios analizados, el SNPs rs574367 presento un odds ratio de 3,28 (valor  $p = 0,07$ ) en los obesos normoglucémicos y un odds ratio de 3,02 (valor  $p = 0,20$ ) en los obesos con glucosa alterada. Los voluntarios que presentaron el alelo homocigoto para dicha variable (GG), no presentaron diferencias significativas en su IMC) con respecto a los voluntarios obesos que presentaron el alelo homocigótico de no riesgo (GG) (valor  $p > 0,05$ , por lo tanto, aunque hay un odds ratio  $\geq 1$ , no se podría explicar la relación de este SNP con el IMC en estos voluntarios.

Otro gen del que podemos hablar respecto a los resultados obtenidos en nuestro análisis es del gen *TMEM18*. Este gen codifica una de las proteínas transmembrana que desempeñan un papel en la regulación central del apetito y el gasto energético (Larder et al., 2017). La literatura reporta que hay una interacción entre los genes *TMEM18* y *PPARG*, puntualmente, *TMEM18* activa a *PPARG* cuando aumenta la actividad del promotor *PPARG1* (Landgraf et al., 2020). El gen *PPARG* está involucrado en la resistencia a la insulina, las variantes de riesgo de *TMEM18*, pueden generar la desregulación del gen *PPARG* lo que podría traducirse en un aumento de glucosa en sangre (Landgraf et al., 2020). Tanto la variable rs6548238 como la rs2867125 del gen *TMEM18* presentaron un odds ratio  $\geq 1$  en los voluntarios analizados. A partir del panel de genes analizado con PATIA, se comprobó que *PPARG* presenta la mayor frecuencia alélica homocigota de riesgo en el grupo de obesos con glucosa alterada (96%). Aunque no hay un coeficiente de interacción significativo en el grupo de obesos con glucosa alterada, la presencia de dichas variables con un odds ratio  $\geq 1$ , podría correlacionar la interacción de las variables genéticas en este grupo de personas con lo descrito anteriormente.

Por otro lado, los resultados arrojan que las variables rs17782313, rs571312 y rs6567160 del gen *MC4R*, presentaron un valor de odd ratio de 1,24, 1,32 y 1,13 (valor  $p > 0,05$ ) respectivamente con los voluntarios obesos normoglucémicos. Algunas variantes de este gen se asocian con el grado de obesidad extremo monogénico y obesidad poligénica (Khera, 2019). Los voluntarios de estes estudio se consideran obesos poligénicos, dado que hay diferentes variables génicas que están interactuando con el ambiente en el desarrollo de la obesidad, aunque los valore de odds ratio para este gen no presentan un valor  $p$  significativo, se puede decir que hay una relación positiva al presentar un odd ratio  $\geq 1$ .

Mediante un tercer análisis se enfrentan la distribución alélica de los voluntarios obesos normoglucémicos y obesos con glucosa alterada, con el fin de ver la variación que pueden presentar los SNPs dependiendo de los niveles de glucosa. Se encontró que 24 SNPs presentan un odd ratio  $\geq 1$  donde variantes presentaron un valor  $p < 0,05$ . Entre los genes con mayor puntuación de odds ratio se encuentran las variantes analizadas del gen *FTO*, *APOA1* y *ADRB3* todos con valores que oscila entre 3,3 y 2,1.

Llama la atención que enfrentando a la población obesa normoglucémica frente a la obesa con glucosa alterada, los SNPS rs12149832 y rs1558902 del gen *FTO* presenten el mayor valor de odds ratio 3,35 (valor  $p = 0,00$ ) y 2,74 (valor  $p = 0,01$ ) respectivamente.

Mientras que cuando se enfrenta la población del grupo control versus los obesos con glucosa alterada, el odds ratio obtenido es menor 2,72 (valor  $p = 0,02$ ) y 2,66 (valor  $p = 0,04$ ) respectivamente. La diferencia entre los valores de odds ratio podrían sugerir que la variación

en los valores es debida a los valores de glucosa, datos que concuerdan con lo comentado anteriormente en este mismo capítulo, el gen *FTO* puede presentar una regulación hepática entre nuestros voluntarios con obesidad.

Dentro del análisis de voluntarios obesos normoglucémicos frente a obesos con glucosa alterada, se encontró variantes con un odds ratios mayor o igual a 1 que no estaba presentes en los análisis de los grupos anteriores, es el caso de *LRP1B*, *APOA5*; *ZPR1*, *FAIM2* y *TNNI3K*. El gen *LRP1B* codifica para una proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 1B. Estudios de asociaciones en grandes poblaciones han informado que dicho gen es un factor de susceptibilidad a la obesidad. El alelo de riesgo en homocigosis (CC) para el SPNs rs2890652 del gen *LRP1B*, se ha asociado con un aumento del IMC de 0,09 kg/m<sup>2</sup> con un valor  $p < 0.00001$  (Lee, 2019). Respecto a los resultados de los voluntarios de este estudio, los voluntarios que presentaron homocigosis del alelo de riesgo no presentaron diferencias significativas en el peso con respecto a los voluntarios que presentaban el alelo de no riesgo en homocigosis (valor  $p = 0,62$ ).

*FAIM2* (molécula inhibidora de la apoptosis de fase 2) o también conocido como NMP35 (proteína de membrana natural 35), es uno de los genes más populares que está asociado a la obesidad (Corella et al., 2016). *FAIM2* codifica una proteína antiapoptótica, expresada en altas cantidades en el cerebro que antagoniza la vía Fas (Besirli et al., 2012). Varios estudios han asociado las concentraciones de Fas con hipertensión y riesgo cardiovascular (Corella et al., 2014). Estudios en población asiática, demuestra una asociación entre el polimorfismo rs7138803 de dicho gen y los valores de la tensión arterial diastólica (Xi et al., 2013). Otros estudios relacionan el SPNs rs7138803 con el aumento del IMC de aproximadamente 0,12 kg/m<sup>2</sup> (León-Mimila et al., 2013). A pesar de que los voluntarios obesos con glucosa alterada son los únicos que presentan asociación con este gen con su valor de odds ratio, los valores de la tensión arterial diastólica no presentan una diferencia significativa respecto a los obesos normoglucémicos (valor  $p = 0,65$ ).

Otro gen que se relaciona con eventos cardiacos y que en este caso presenta una relación positiva (odds ratio  $\geq 1$ ) en los obesos con glucosa alterada, es el gen *TNNI3K*, la quinasa que interactúa con la troponina I codificada por este gen se expresa principalmente en el corazón. Varios estudios asocian niveles altos de *TNNI3K* con hipertrofia cardiaca (Pham et al., 2021). A pesar de que los voluntarios obesos con glucosa alterada presentan relación positiva, los valores de tensión arterial son muy similares a los obesos normoglucémicos y no presentan diferencias significativas (valor  $p = 0,53$ ).

De los tres análisis anteriores se observa que hay variantes genéticas asociadas al desarrollo de obesidad que son comunes en las tres situaciones para calcular la relación de probabilidad. El diagrama de Venn (figura 4.7) describe los genes que son compartidos o específicos de cada comparación. Los genes que estarían fuertemente asociados a la alteración del IMC son los que se encuentran en la unión de los tres círculos, que representan las condiciones de comparación, y corresponden a los SPNs de los genes.

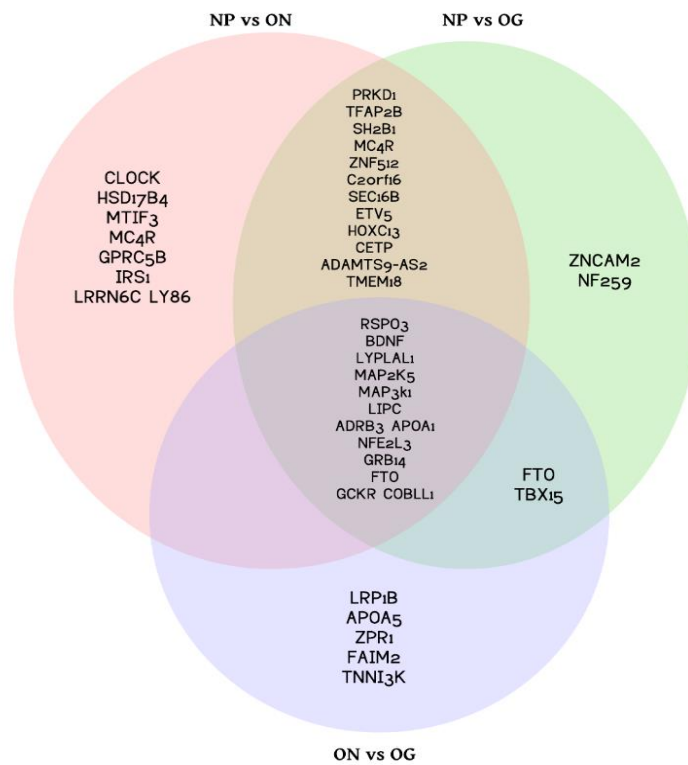


Figura 4.7 Genes característicos de cada una de las variables analizadas en el panel de obesidad con relación de probabilidad  $\geq 1$ .

NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada.

#### 4.4.4. Puntuación de riesgo genético para obesidad y DMT2

Para darle un valor numérico al efecto combinado entre los alelos y el riesgo a la patología se desarrolló una puntuación de riesgo genético (PRG). El PRG es una herramienta que permite evaluar la susceptibilidad genética a cualquier rasgo, característica o enfermedad compleja, sometida a una heredabilidad. La capacidad predictiva de la PRG se recomienda especialmente en casos de tamaños de muestras variables o relativamente pequeños (Calderón-García et al., 2023).

En el caso de obesidad se calculó la PRG en base a los SNPs con odds ratio  $\geq 1$  del grupo control enfrentado a obesos normoglucémicos (PRG<sub>38</sub>) y enfrentado a obesos con glucosa alterada (PRG<sub>33</sub>). Mientras que, para la DMT2, el grupo PATIA entregó el porcentaje de riesgo para cada voluntario analizado. El cálculo se realizó mediante su algoritmo patentado en el que se incluye otras variantes comentadas con anterioridad.

Para el cálculo de PRG<sub>38</sub> se incluyeron 38 variables bialélicas, cada sujeto puede tener una PRG mínima de 0 y máxima de 76 alelos de riesgo; para el cálculo de PRG<sub>33</sub> se incluyeron 33 variables bialélicas, en este caso cada individuo puede tener una puntuación mínima de 0 y máxima de 66 alelos de riesgo. Para que los datos fueran directamente comparables, se transformó los valores obtenidos en un % de riesgo, donde la puntuación mínima era 0% y la máxima 100%.

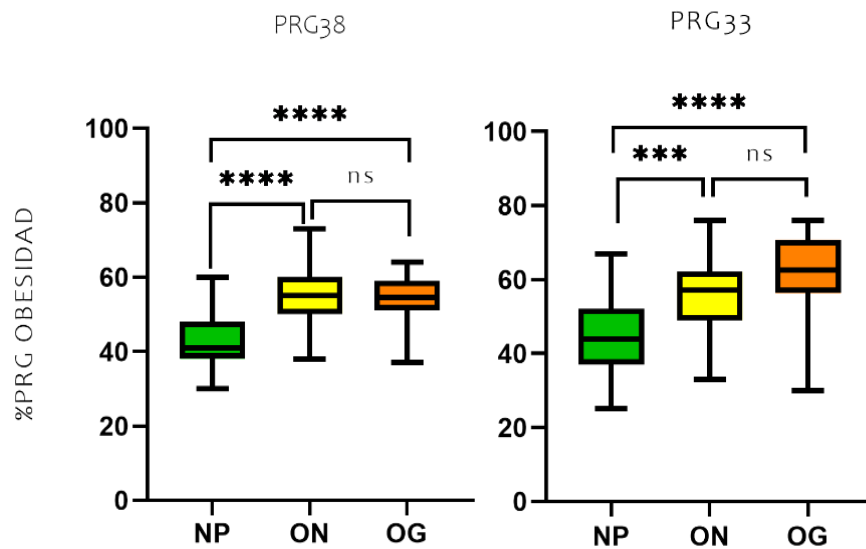
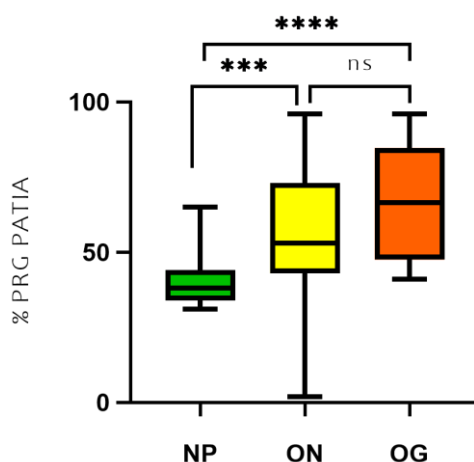


Figura 4.8 Gráfica de caja de bigotes con las puntuaciones de riesgo genético par obesidad con la fórmula de 38 y 33 SNPs.

NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada. Se empleó test Anova de un factor y test Turkey post hoc para la determinación de diferencias significativas entre los grupos. \*\*\*  $p < 0,05$ , \*\*\*\*  $p < 0,001$ , ns: diferencias significativas no encontradas.

La distribución de porcentajes de riesgo para el grupo control, obesos normoglucémicos y obesos con glucosa alterada por diagrama de caja se muestran en la figura 4.8. Se observa diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) con ambas formulas entre los voluntarios que presentan obesidad y los controles. En el caso de PRG<sub>33</sub> la diferencia significativa fue ligeramente menor entre el grupo control y los obesos normoglucémicos que para PRG<sub>38</sub>.

Los resultados del PRG de las 16 SNPs de DMT2 (PRG<sub>16</sub>) indican que en promedio la población total analizada presentó 50% de riesgo moderado y 48,9% de riesgo alto; solo el 1,1% de la población presentó riesgo bajo. Si se separa la puntuación por los grupos analizados se obtiene que los valores van incrementando según cambia la condición, es decir los voluntarios control presentaron un promedio de 41%, los obesos normoglucémicos un 58% y por último los obesos con glucosa alterada un 67%. Dentro de este último grupo los porcentajes máximos que se obtuvieron fueron de 96% y los mínimos de 41% (Figura 4.9). Si se hace una comparativa entre los valores de la PRG de PATIA de los diferentes grupos analizados, se encuentran diferencias significativas entre los voluntarios ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 4.9** Gráfica de caja de bigotes con las puntuaciones de riesgo genético para DMT2 con la fórmula de PATIA.

NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada. Se empleó test Anova de un factor y test Turkey post hoc para la determinación de diferencias significativas entre los grupos. \*\*\*  $p < 0,05$ , \*\*\*\*  $p < 0,001$ , ns: diferencias significativas no encontradas.

Una herramienta de gran utilidad para evaluar y comparar la capacidad de distinguir entre los verdaderos positivos y los negativos de las PRG desarrolladas son las curvas ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic). A partir de los valores positivos (sensibilidad) y los verdaderos negativos (especificidad) se hace una medición global del conjunto de todos los puntos de corte y se calcula cuál de ellos alcanza la sensibilidad y la especificidad más alta (Martínez Pérez & Pérez Martín, 2023). Los verdaderos positivos corresponden a los voluntarios con la patología de obesidad o diabetes y los verdaderos negativos corresponden a los voluntarios que se identifican sin enfermedad.

En la curva ROC existe un área denominada área bajo la curva (AUC del inglés Area Under the Curve), la cual tiene la capacidad de diferenciar sujetos sanos versus enfermos. Una prueba de discriminación perfecta es la que presenta tanto sensibilidad y especificidad igual a 1. Valores de AUC  $> 0,8$  significa que es predictivo y tiene utilidad clínica para biomarcadores en estudio, mientras que los valores de AUC  $< 0,8$  no se consideran con valía predictiva (Kamarudin et al., 2017).

En el estudio actual se utilizó la curva ROC evaluar la efectividad de los SNPs como biomarcador de las dos fórmulas, PRG<sub>38</sub> y PRG<sub>33</sub>; para ello se comparó entre diferentes condiciones, (i) grupo control y obesos normoglucémicos, (ii) grupo control y obesos con glucosa alterada (Figura 4.10). La curva ROC que compara el PRG<sub>38</sub> entre normopeso y obesos normoglucémicos, valoró un AUC de 0,76 con un valor  $p$  de 0,0005; este resultado infiere ausencia de capacidad para discriminar entre normopeso y obesos, puesto que, aunque existe diferencia estadística el valor de AUC es  $< 0,8$ . Cuando se compararon los valores de PRG<sub>38</sub> entre el grupo control y los obesos con glucosa alterada, el cálculo de AUC presentó un valor de 0,84 con una significancia estadística de  $p < 0,0001$ . Esto significa que puede discriminar entre normopeso y la condición de obeso con glucosa alterada con un 84% de probabilidad. Al igual que en el caso anterior, el comportamiento de la curva ROC para la comparación de la PRG<sub>33</sub> entre el grupo control frente a obesos normoglucémicos y obesos con glucosa alterada, presentó una AUC de 0,82 y 0,83 respectivamente con una significancia estadística (valor  $p$

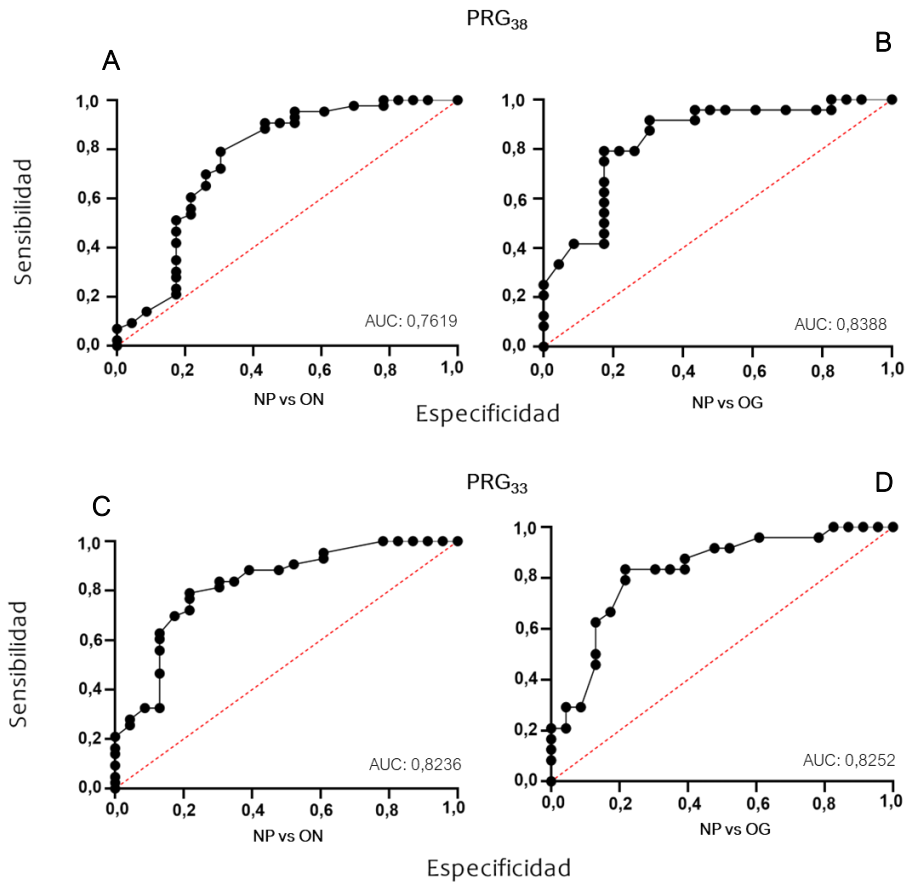
<0,0001 y  $p=0,0001$  respectivamente). Lo cual indica que se puede discriminar entre normopeso y las dos condiciones de obesidad en un 82% y 83%.

Dentro de la población española se han realizado estudios para comprobar diferentes PRG relacionado con la obesidad, a través del estudio realizado por Calderón García y colaboradores, comprobaron si una PRG desarrollada a partir de 10 variantes genéticas se encontraba asociada al fenotipo de obesidad en población infantojuvenil. El resultado mostro que los voluntarios que se clasificaron como obesos mediante el IMC, presentaron puntuaciones más altas de riesgo poligénicos que los voluntarios no obesos. Se estimo que la PRG a partir de los 10 SNPs podría ser un instrumento de diagnóstico del riesgo de obesidad entre población infantojuvenil española (Calderón-García et al., 2023). Cabe mencionar que, que a pesar de que nuestra poblacional es adulta, presentaron un odds ratio  $\geq 1$  en ocho de las diez variables genéticas que se analizan en el anterior estudio, lo que puede tenerse en cuenta para la evaluación de la condición nutricional con un enfoque preventivo desde una corta edad.

Las PRG que se obtuvieron en el presente trabajo, presentan un mayor AUC cuando se enfrenta la población normopeso a obesos con glucosa alterada, esto se podría relacionar con la interacción de los genes de obesidad y el metabolismo de la glucosa. Para dar entender esta relación, antes hay que conocer la genómica nutricional y sus dos caras, la nutrigenómica (busca la explicación del efecto directo de los nutrientes sobre la expresión génica) y la nutrigenética (busca comprender como las variantes genéticas predisponen el metabolismo de los nutrientes ingeridos) (Gómez Ayala, 2007).

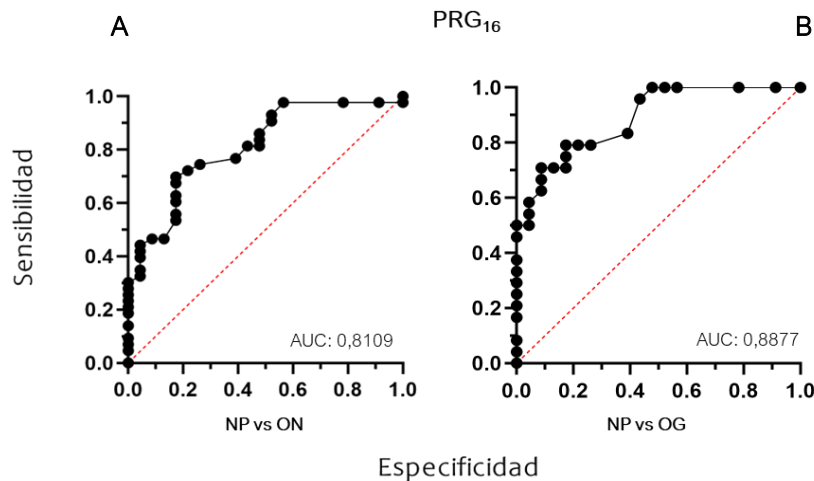
El estudio realizado en el Instituto de investigación Biomédica de Málaga, mediante la nutrigenómica, ha relacionado el consumo hidratos de carbono y lípidos con la transcripción de genes implicados en diferentes rutas metabólicas, entre las que se encuentra las principales, la de glucosa y lípidos. La regulación de genes responsables del metabolismo de esos nutrientes influye de forma indirecta en el riesgo a desarrollar obesidad o diabetes (Bravo-Ruiz et al., 2021).

Estos resultados permiten concluir que PRG<sub>33</sub> es la fórmula más adecuada que se puede utilizar como herramienta genética para evaluar la predisposición individual a obesidad de la población gallega entre 40 a 70 años.



**Figura 4.10** Curva ROC elaborada con las puntuaciones de riesgo genético para obesidad. NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada. A) PRG<sub>38</sub> comparación entre NP vs ON (valor  $p$  0,0005); B) PRG<sub>38</sub> comparación entre NP vs OG (valor  $p$  <0,0001); C) PRG<sub>33</sub> comparación entre NP vs ON (valor  $p$  <0,000); D) PRG<sub>33</sub> comparación entre NP vs OG (valor  $p$  0,0001).

Para analizar la sensibilidad y especificidad del PRG<sub>16</sub> de diabetes, se enfrentó los valores del grupo control con los valores obtenidos para los dos grupos restantes. La comparación entre el grupo control y los voluntarios obesos normoglucémicos valoró un AUC de 0,81 con un valor  $p$  de < 0,001, mientras que el AUC de normopeso versus obesos con glucosa alterada fue de 0,88 con un valor  $p$  de <0,0001 (Figura 4.11). Estos resultados representan que se puede discriminar entre normopeso y la condición de obeso u obeso con glucosa alterada en un 81% y 88% de probabilidad utilizando como biomarcadores los 16 SNPs asociados a las diabetes. La PRG<sub>16</sub>, está basado en un amplio estudio poblacional realizado con la prueba Diabetes Prevent, en el que está demostrado que dichas variantes genéticas son un buen biomarcador predictor de DMT2.



**Figura 4.11. Curva ROC elaborada con las puntuaciones riesgo genético para diabetes.**  
 NP: normopeso; ON: obeso normoglucémico; OG: obeso con glucosa alterada. **A)** PRG<sub>16</sub> comparación entre NP y ON (valor  $p < 0,001$ ). **B)** PRG<sub>16</sub> comparación entre NP y OG (valor  $p < 0,0001$ ).

#### 4.4.5. Asociación del riesgo genético con parámetros clínicos

Los parámetros bioquímicos y la composición corporal se relacionaron con las puntuaciones de riesgo proveniente de los 38 y 33 SNPS asociados con mayor fuerza a la obesidad entre nuestros participantes. El 74% de los voluntarios de la muestra presentaron exceso ponderal según el IMC (25,5% ( $n=23$ ) sobrepeso y 48,9% ( $n=44$ ) obesidad). El 75,6% de los voluntarios presentaban un porcentaje de grasa corporal elevado y el 70,0% mostraron obesidad abdominal según los criterios del ICT. Como se observa en la tabla 4.10, las medidas antropométricas presentan diferencias significativas entre los diferentes grupos analizados.

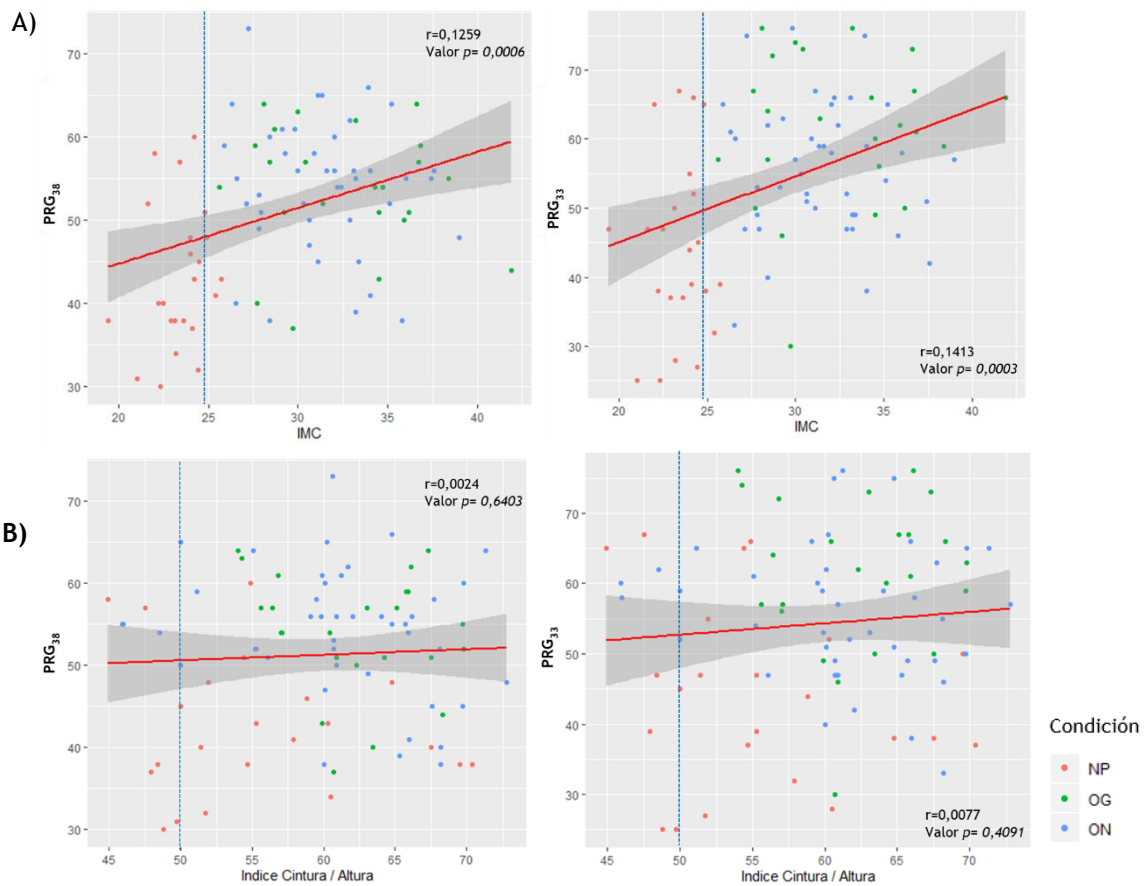
**Tabla 4.10. Indicadores antropométricos y valores de glucemia basal en ayuno**

Variable	NP $n= 23$ (25,5%)	ON $n= 43$ (47,8%)	OG $n=24$ (26,7%)	Valor $p$
IMC	$23,4 \pm 1,5^a$	$31,4 \pm 3,3^b$	$32,5 \pm 4,2^b$	$<0,0001$
ICT	$55,5 \pm 7,2^a$	$61,3 \pm 6,6^b$	$62,2 \pm 4,9^b$	0,0007
%GC	$25,4 \pm 5,8^a$	$38,2 \pm 8,1^b$	$38,5 \pm 7,2^b$	$<0,0001$
PC	$86,8 \pm 8,0^a$	$102,7 \pm 10,6^b$	$105,9 \pm 8,4^b$	$<0,0001$

IMC: índice de masa corporal; ICT: índice cintura/talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; PC: perímetro de cintura; NP: normopeso; ON: obesos normoglucémicos; OG: obesos con glucosa alterada. Medias con el mismo superíndice presentan diferencias significativas entre sí. Medias con diferente superíndice no presentan diferencias significativas entre sí. Valor  $p < 0,05$  análisis estadístico de comparativa múltiple Tukey's.

Mediante un diagrama de dispersión se comprobó la relación directa entre el porcentaje de riesgo genético obtenido para DMT2 y obesidad y los valores de parámetros clínicos como el IMC, el porcentaje de grasa y la índice cintura/talla de cada voluntario, con el fin de ver la correlación que existe entre las variables. Basándonos en los resultados que se obtuvieron en el análisis de las diferentes SNPs, relacionar la puntuación de riesgo con los valores clínicos, podría dar explicación sobre el origen de la obesidad en dichos voluntarios.

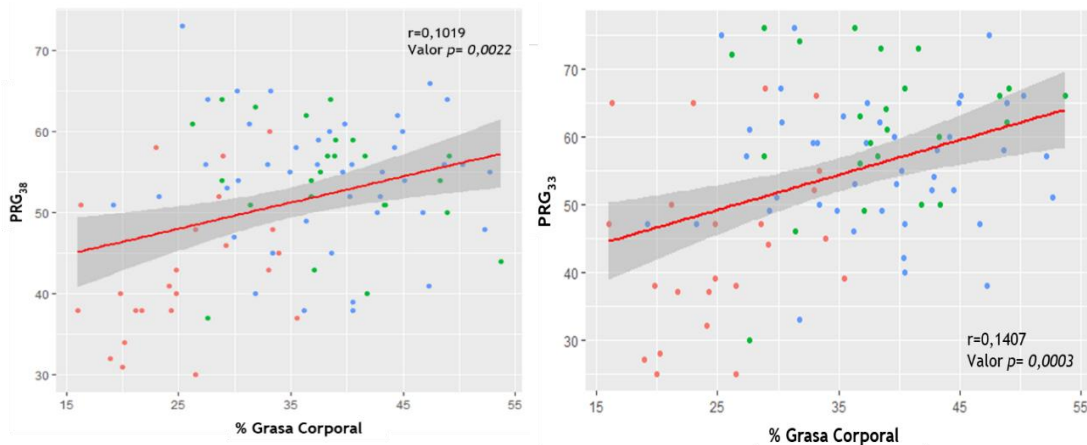
Según los resultados de los gráficos de dispersión, ninguno de los valores de coeficientes de correlación ( $r$ ), presentan una relación lineal entre las puntuaciones de riesgo genético y los valores antropométricos. En el caso del IMC, aunque no hay relación lineal significativa, hay una tendencia en los resultados. La figura 4.12 (A), muestra una predisposición entre la puntuación obtenida en los grupos y la obesidad. Es decir, la mayor parte de voluntarios normopeso se ubican en la parte baja del lado izquierdo de la gráfica, zona donde se ubica las puntuaciones más bajas para las fórmulas desarrolladas. Mientras que una buena parte de los obesos se ubican en la parte superior del grafico a la derecha, misma zona de la gráfica que se relaciona con un mayor porcentaje de riesgo genético. Cabe mencionar que la gráfica para la PRG<sub>38</sub>, presenta un patrón más claro con lo anteriormente comentado, mientras que la gráfica para la PRG<sub>33</sub>, muestra los valores más dispersos.



**Figura 4.12** Relación entre puntuación de riesgo genético de obesidad y parámetros clínicos. En (A) relación de las dos fórmulas desarrolladas para obesidad con el índice de masa corporal (IMC); (B) relación de las dos fórmulas desarrolladas para obesidad con la índice cintura /talla (ICT). La línea punteada en azul indica el límite máximo de referencia para cada variable clínica. La franja gris indica el rango que presenta dependencia fuerte entre las variables con un 95% de confianza teniendo en cuenta la recta de tendencia (línea roja).

Como se comentó en el apartado 4.2 de resultados, los voluntarios se pueden diferenciar según su cantidad de grasa en función de varios parámetros (%GC, ICT, entre otros). La Figura 4.12 (B) muestra la relación ICT y las variables genéticas, los resultados a dicha grafica exponen que hay una distribución diferente que la gráfica anterior. En este caso no hay una tendencia sobre los resultados, el valor de  $r$  muestra una relación muy débil y estadísticamente no hay relación entre estas dos variables.

En el caso de la relación entre la grasa corporal y las puntuaciones obtenidas (Figura 4.13), el patrón se repite, el valor  $r$  muestra una relación muy débil entre las variables, aunque el valor  $p$  es significativo ( $<0,05$ ). La distribución de las muestras es homogénea para las dos puntuaciones de riesgo, aunque la PRG<sub>33</sub> presentó datos más cercanos a la línea de tendencia.



**Figura 4.13 Relación entre puntuación de riesgo genético de obesidad y porcentaje de grasas corporal.** La línea punteada en azul indica el límite máximo de referencia para cada variable clínica. La franja gris indica el rango que presenta dependencia fuerte entre las variables con un 95% de confianza teniendo en cuenta la recta de tendencia (línea roja).

Este análisis no nos brindó ninguna relación clara entre los parámetros antropométricos y las variables genéticas, aunque se puede ver una tendencia en los datos en cuanto a la relación del IMC y la genética. El estado de sobrepeso u obesidad en los voluntarios en este caso no solo se puede atribuir a la disposición genética, sino a la combinación de esta con múltiples factores.

#### 4.5. ANÁLISIS NUTRICIONAL DE LOS PARTICIPANTES

De los 397 voluntarios con la que inicio la presente tesis doctoral, 108 (27,2%) accedieron y cubrieron correctamente el registro nutricional de 72 horas. Siendo 67 (62%) mujeres y 41 (38%) hombres, con una edad media de  $51,0 \pm 8,0$  años.

Entre los diferentes procedimientos disponibles para calcular el consumo de alimentos en una población, la encuesta basada en el recuerdo de 72 horas es el método óptimo y a menudo utilizado en estudios transversales con un propósito descriptivo, como es el caso de esta tesis (Ortega et al., 2015). Tras la extracción de la información nutricional utilizando el software abierto “calculadora de dietas” disponible en la página web del centro de Investigación en Endocrinología y Nutrición Clínica (IENVA) basada en alimentos españoles (IENVA, 2018), se encontró que la ingesta media de kilocalorías para la población en general fue de  $2344,0 \pm 556,9$  kcal/día.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) reconcomiendo una ingesta promedio de 2000 kcal/día para mujeres y 2500 kcal/día para hombres (EFSA, 2019). Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que las mujeres presentaron un promedio por encima de las recomendaciones ( $2247,0 \pm 537,3$  kcal/día), mientras que la ingesta promedio de la población masculina se adecua a las recomendaciones ( $2502,6 \pm 558,3$  kcal/día).

Los resultados para el análisis de los macronutrientes obtenidos en la población sujetan a estudios mostraron que (Tabla 4.11), la ingesta media de proteína fue de  $16,6 \pm 3,5\%$ , lo que en gramos equivale a un valor medio de  $97,4 \pm 15,71$  g, valor que supera el aporte dietético recomendado de  $0,8$  g/kg/día que para una persona de unos  $70$  kg supondría una ingesta de unos  $56$  g de proteína. Según el Informe sobre la Alimentación en España 2020, en los hogares españoles el consumo de carne ha aumentado un  $10,5\%$ , alcanzando los  $2305,25$  millones de kilogramos (kg). El consumo medio por persona y año durante el 2020 en España fue de  $48,86$  kg lo que supone un aumento de  $4,62$  kg respecto al año 2019 (Ministerio de Agricultura, 2021).

En otros países de la Unión Europea también es habitual una ingesta proteica superior a la adecuada ( $0,8$  g /kg de peso/día), que oscila entre  $67$  y  $114$  g/día en hombres y entre  $59$  y  $102$  g/día en mujeres (EFSA, 2017). En otros estudios con patrón de consumo de dieta occidental también se obtuvieron resultados similares. Así, en un estudio llevado a cabo en el año 2018, en Buenos Aires, Argentina (García et al., 2018) donde evaluaron la ingesta alimentaria de 142 personas adultas con media de edad de 52 años se obtuvo una ingesta media diaria de  $97 \pm 44$  g de proteína,  $252 \pm 117$  g de carbohidratos ( $45\%$  valor calórico total (VCT)) y  $97 \pm 53$  g de lípidos (lo que supone un  $39\%$  VCT). Además, la ingesta de fibra fue insuficiente ( $17$  g de media). Más del  $50\%$  de la población no cumplió con las recomendaciones y además dicha inadecuación fue independiente del IMC. Resultados que concuerdan con los mostrados en esta tesis doctoral.

De forma habitual, los consumidores han relacionado una ingesta elevada de proteínas con la reducción del peso corporal y la adiposidad (Dong et al., 2013). Sin embargo, estas observaciones deben ser bien contrastadas, ya que los efectos mencionados también pueden deberse a la consiguiente modificación de la ingesta de otros macronutrientes como las grasas (Dong et al., 2013).

En el lado contrario a la alta ingesta de proteínas, se encuentra el bajo consumo de hidratos de carbono. En el 2010, la Comisión Técnica de Productos Dietéticos, Nutricionales y Alergias de la EFSA propuso un intervalo de  $45 - 60\%$  como referencia para la ingesta de carbohidratos en la Comunidad Europea (Agostoni et al., 2010). En el caso de la población española la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), recomienda un aporte de entre el  $50 - 55\%$  del VCT (SENC, 2011). La población total evaluada presentó un consumo medio de  $38,9 \pm 7,8\%$  de carbohidratos totales; se observó que el  $88,1\%$  ( $n= 96$ ) estaban por debajo del rango mínimo y que solo el  $10,1\%$  ( $n= 11$ ) se adecuaban al intervalo recomendado y aunque la dieta atlántica se identifica con el consumo abundante de hidratos de carbono complejos y fibra alimentaria, los resultados indican que no se está llevando a cabo. (Tabla 4.11).

Los hidratos de carbono se pueden encontrar en 5 tipo de alimentos: leche y productos lácteos, cereales, legumbres, frutas y verduras (Martínez-Puga & Lendoiro, 2005) y su función principal es proporcionar energía al organismo; el cuerpo humano mínimo necesita de  $100 - 150$  g/día de este macronutriente para garantizar el suministro de glucosa a los órganos glucodependientes y evitar la cetosis. Cuando el aporte exógeno es insuficiente, la glucosa se obtiene mediante la gluconeogénesis a partir de proteínas, lo que a su vez reduce la movilización de grasa produciendo cuerpos cetónicos, que serían utilizados por el cerebro, pero solo tras haber pasado unos días en ayuno (Martínez-Puga & Lendoiro, 2005). Desde el punto de vista nutricional, los carbohidratos pueden dividirse en dos categorías. Por un lado, los hidratos de carbono glucémicos, que se consideran hidratos de carbono digeridos que son absorbidos por el intestino delgado humano. Por otro lado, la fibra alimentaria, que son hidratos de carbono no digeribles que pasan al intestino grueso (Martínez-Puga & Lendoiro, 2005).

Tabla 4.11 Calidad de la dieta de los participantes: adecuación a los objetivos nutricionales para la población española (n=108). Perfil calórico, perfil lipídico y otros.

Perfil calórico	Objetivos Nutricionales*	Media ± DE	Adecuación a los ON		
			Déficit	Adecuación	Exceso
Lípidos (% VCT)	30-35 %	41,8 ± 8,0	7 (6,4%)	15 (13,9%)	86 (79,6%)
HC (% VCT)	50 -55 %	38,9 ± 7,8	96 (88,1%)	11 (10,1%)	1 (0,9%)
Fibra (g/1000 kcal)	>14	11,7 ± 7,7	91 (84,3%)	15 (13,9%)	2 (1,9%)
Azúcar (% VCT)	6-10 %**	18,1 ± 7,4	-	13 (12,0%)	95 (88,0%)
<b>Perfil Lipídico</b>					
AGS (% VCT)	≤7 - 8	12,0 ± 3,2	-	13 (0,0%)	95 (88%)
MUFA (% VCT)	20	20,8 ± 16,1	36 (33,3%)	45 (41,7%)	27 (25%)
PUFA (% VCT)	5	5,9 ± 3,6	39 (38,0%)	23 (21,2%)	62 (57,4%)
Colesterol (mg)	<300	347,0 ± 138,6	0 (0,0%)	46 (42,6%)	62 (57,4%)
<b>Otros</b>					
Agua (mL)	2000	2063,3 ± 627,9	49 (45,4%)	59 (54,6%)	0 (0,0%)
Frutas y vegetales	5 porciones	1,8 ± 1,5	102 (94,4%)	5 (4,6%)	1 (0,9%)
Alcohol (g)	≤ 1 UBE mujeres ≤ 2 UBE hombres	10,84 ± 44,43	-	103 (95,4%)	6 (5,5%)

ON: objetivos nutricionales; VCT: valor calórico total; HC: hidratos de carbono; AGS: ácidos grasos saturados; MUFAS: ácidos grasos monoinsaturados; PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados; UBE: unidad de bebida estándar. Resultados expresados con media ± desviación estándar. La adecuación de la dieta se expresa como el número de individuos que cumplen los objetivos nutricionales. Expresado como n (%). \*Objetivos nutricionales para población española según la Sociedad Española de Nutrición comunitaria (SENC,2011). \*\*objetivos nutricionales según OMS y SENC (OMS,2015; SENC, 2011).

En el caso de la fibra dietética, los valores de adecuación son muy parecidos al de los carbohidratos. El 84,3% (n=91) de los voluntarios presentaron un consumo por debajo del límite de la Comunidad Europea y solo el 13,9% (n=15) se adecuaron a la ingesta de fibra. La fibra dietética tiene funciones como retrasar el vaciado gástrico y mantener la sensación de saciedad, lo que puede ayudar al control del peso corporal (Barber et al., 2020). También se asocia a una reducción del pico postprandial de glucosa e insulina, lo que constituye un punto de interés para las personas con diabetes de tipo 2 o para los sujetos con intolerancia a la glucosa (Reynolds et al., 2020).

Como era de esperar, los resultados de los voluntarios en normopeso, dentro de este estudio, tuvieron un mayor porcentaje de adecuación (23,1%; n=9) que los de los voluntarios con sobrepeso u obesidad (13,3% y 10,3%, respectivamente) (Tabla 4.12). Este resultado podría favorecer a los participantes normopeso desde el punto de vista de que una mayor ingesta de fibra puede favorecer una reducción del apetito, lo que a su vez puede ayudar a la persona a ingerir menos alimentos en las siguientes comidas, equilibrando así la ingesta energética diaria (SEEDO, 2000). Otros estudios realizados en población española como el ANIBES, presentaron valores similares a los del presente trabajo, obteniendo de media una ingesta de fibra de 12,7 ± 5,6 g/día (Partearroyo et al., 2019).

Llama la atención que dentro de las personas que cumplen con el objetivo nutricional de ingesta de fibra, 5 personas (4 mujeres y 1 hombre) presentaron una ingesta superior a 50 g/día. Una ingesta elevada de fibra puede reducir la biodisponibilidad de minerales (hierro, calcio, magnesio y zinc) debido a que los fitatos, un componente presente en la fibra, pueden formar compuestos insolubles con estos minerales y afectar a su absorción a nivel

gastrointestinal (Álvarez Escudero & Sánchez González, 2006). El consumo elevado de fibra también está relacionado con problemas gastrointestinales, ya que la fibra puede llegar intacta al colon donde es fermentada por la MI del colon, produciendo gases que pueden ir acompañados de molestias con distensión abdominal (Álvarez Escudero & Sánchez González., 2006).

En cuanto al consumo de azúcar, el 88,0% (n=95) de la población de gallega estudiada, presentó niveles de consumo por encima del 10% (ingesta máxima recomendada) y solo el 12% de la población (n=13) se adecuaron a las recomendaciones (Tabla 4.11). Teniendo en cuenta que los tres grupos de IMC presentaron promedio por encima del rango máximo establecido, se podría pensar que los participantes que presentaron obesidad, por su condición, serían los mayores consumidores de azúcar, el caso es que los normopeso junto con los participantes sobrepeso fueron los que mayor promedio en el consumo de azúcar obtuvieron ( $20 \pm 8,9\%$ ,  $18,5 \pm 7,2\%$ , respectivamente) en comparación con los obesos ( $15,8 \pm 5,1\%$ ) (Tabla 4.12). Una alta ingesta de azúcar puede aumentar las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol sérico; y una ingesta entre >20 y 25% de la ingesta total puede afectar negativamente a la respuesta de la glucosa e insulina (Ruiz et al., 2016). Los resultados obtenidos muestran que, dentro de los participantes normopeso el 28,2% (n=11) presentaban un consumo de azúcar entre el 20 y 25% y el 12,8% (n=5) estaba por encima de dicho rango.

Por su parte la OMS recomienda reducir el consumo a < 10% de la ingesta total de energía para niños y adultos (OMS, 2015). La SENC, haciéndose eco de las conclusiones de otros grupos de trabajo, sugiere no superar el consumo de azúcar, que presenta el 6% de la energía total diaria (Aranceta & Serra Majem, 2011). Mediante una revisión científica centrada en estudios representativos a nivel nacional realizados en 13 países de la Comunidad Europea, se comprobó que la ingesta de azúcar de los sujetos de este trabajo ( $103,7 \text{ g} / 30,4\%$ ) se aproximaba a las ingestas comunicadas para la población irlandesa ( $108 \text{ g} / 23\%$ ) (Azais-Braesco et al., 2017).

En cuanto al consumo de lípidos totales (Tabla 4.11), el 79,6% (n= 86) de la población encuestada superaba la ingesta máxima recomendada, y sólo el 13,9% (n=15) estaban dentro de la ingesta recomendada para este macronutriente. Tanto la OMS como la EFSA proponen una ingesta de grasas totales ente el 20 y el 35% de la energía diaria (EFSA, 2019). Las grasas es unos de las macronutrientes de la dieta que presenta un mayor interés, debido a sus características nutricionales específicas, ya que su aporte a la dieta es más del doble de las calorías por gramo ( $9 \text{ kcal/g}$ ) que el de los hidratos de carbono o las proteínas (Aranceta & Serra Majem, 2011). Una ingesta adecuada de grasas totales proporciona el aporte de ácidos grasos esenciales y energía para facilitar la absorción de vitaminas liposolubles (Carrillo Fernández et al., 2011).

Una creencia popular es que el colesterol de la dieta es la causa del aumento de los niveles de colesterol en sangre. Ahora se sabe que no es así, aunque si se consume en exceso, el colesterol dietético puede tener una influencia perjudicial en la salud humana (Weggemans et al., 2002). Cabe mencionar que el consumo excesivo de alimentos ricos en grasas, acompañado de un estilo de vida sedentario, afecta al peso corporal y a la salud. De hecho, la ingesta total de lípidos está relacionada directamente con el IMC y el perfil lipídico; por lo tanto, reducir el consumo, sobre todo en las personas que presentan un exceso de peso corporal, influye en la pérdida de peso y en los niveles de colesterol total y c-LDL (Brouns, 2018).

Respecto al consumo de agua, el 54,6% (n=59) de los voluntarios presentaron una adecuación al consumo de agua, mientras que el 45,5% (n=49) presentaron una inadecuación. Por su parte la EFSA propone un consumo diario de 2000 mL para mujeres y 2500 mL para hombres, mientras que la OMS establece una ingesta diaria de agua para ambos sexos de 2000

mL (EFSA, 2017). Es importante tener en cuenta que estas son recomendaciones generales y que las necesidades de agua individuales pueden variar en función de factores como edad, sexo, nivel de actividad física, climatología y el estado de salud en general. Aunque el agua es el componente más abundante de nuestro cuerpo y es un nutriente esencial para la vida, nutricionalmente recibe una escasa atención en las recomendaciones y guías de consumo existiendo inconvenientes para establecer las cifras óptimas. Una correcta hidratación contribuye a la eliminación de desechos a través de la orina, sudor y heces; mantiene una temperatura corporal adecuada, lubrica y amortigua las articulaciones y protege los tejidos sensibles (Armstrong & Johnson, 2018).

El resultado para la ingesta de frutas y verduras no concuerda con el declarado por los voluntarios al realizar el test FINDRISC. En este caso, el 94,4% (n=102) de los participantes presentaron una ingesta de frutas y verduras menor a las 5 porciones diarias recomendadas. El promedio total de consumo de frutas y verduras en la población gallega estudiada fue 1,8 unidades. Las diferencias de respuestas a la misma pregunta entre las dos encuestas realizadas puede ser un indicio que los participantes presentan “deseabilidad social”, término acuñado desde la psicología, que hace referencia a la necesidad de los individuos que se someten a un experimento de quedar bien con el experimentador (Aumann Aso et al., 2017). La mayor parte de las personas tienden a retocar la realidad cuando se trata de encuestas nutricionales, por el temor de ser juzgado al no estar siguiendo las recomendaciones adecuadamente. Esto también significa que sí las conocen.

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, recomienda una ingesta diaria de 3 piezas de frutas y 2 o más de verduras, adaptándose a la tradicional afirmación de 5 raciones diarias. En 2018, a través del informe de situación de frutas y hortalizas proporcionado por la Fundación Española de la Nutrición, se constató una ingesta diaria de 1,5 piezas de frutas y 1,3 piezas de verduras entre la población española (Arroyo et al., 2018). Se estima que la ingesta insuficiente de frutas y verduras es la causa de alrededor del 14% de las muertes por cáncer gastrointestinal en todo el mundo, del 11% de las muertes por cardiopatías isquémicas y del 90% de las muertes por accidentes cardiovasculares (Afshin et al., 2019). La investigación científica, en los últimos años se ha centrado en el papel protector de las frutas y verduras debido a su potencial fuente antioxidante y su alto contenido en vitaminas C, E y  $\beta$ -carotenos y otros carotenoides, así como en fitoquímicos (Afshin et al., 2019).

Solo el 5,5% de la población encuestada presentó un consumo excesivo para el alcohol (3 hombres y 3 mujeres). El Ministerio de Sanidad de España establece el límite de consumo de bajo riesgo en 20 g/día (2 unidades de bebida estándar [UBE]) para hombres y 10 g/día (1 UBE) para mujeres (Ministerio de Sanidad, 2020a). Los datos de consumo de alcohol separados por sexo revelan que las mujeres presentaron un consumo medio de  $3,3 \pm 9,8$  g y los hombres un  $4,6 \pm 6,6$  g (Material complementario Tabla 4). España, culturalmente es un país que consume habitualmente bebidas alcohólicas, debido a su producción y al arraigo cultural y social que presenta entre la población. Según la monografía “Alcohol 2021: consumo y consecuencias”, en 2019/2020 en España el 63,0% de la población entre 15 y 64 años consumió alcohol mínimo 1 vez al mes. En cuanto al consumo diario de alcohol, se registró un incremento de 1,4 puntos porcentuales con respecto a 2017 (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA], 2021).

El alcohol fisiológicamente presenta un comportamiento hormético, que resulta en un aumento o disminución del riesgo cardiovascular según la cantidad consumida, la frecuencia y el tipo de bebidas alcohólicas consumidas (Chiva-blanch & Badimon, 2019). Gran parte de la bibliografía relacionan el consumo de alcohol con la carga global de las enfermedades cardiovasculares (Marmot & Brunner, 1991; OMS, 2018; Rehm et al., 2017).

En términos generales, la población estudiada presenta una dieta semejante al patrón de dieta occidental, alejándose del patrón propio de la región en la que se desarrolla el estudio (dieta Atlántica) o incluso lejos del patrón de dieta mediterráneo. El alto consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares reinaron por completo mientras que el bajo consumo de hidratos de carbono incluyendo fibra brillaron por su ausencia. Dentro de estas inadecuaciones, los voluntarios normopeso fueron los que mejor se ajustaron a los objetivos nutricionales, en comparación con el grupo con sobrepeso y obesidad.

Los resultados de la encuesta nutricional separados en función del IMC que presentaba el participante se presentan en la tabla 4.12. Se observó un consumo medio similar entre los sujetos normopeso, sobrepeso y obesidad para los parámetros de macronutrientes investigados. En cuanto a la proteína, los voluntarios en normopeso son los que mejor adecuación presentaron para este macronutriente (46,2%; n=18), seguido de los obesos (33,3%; n=13). Referente a los hidratos de carbono, se observa que vuelven a ser los voluntarios normopeso los que mayor adecuación presentan a este macronutriente (12,8%; n=5), seguido por los voluntarios categorizados con obesidad (10,3%; n=4) y por último, pero no menos importante, el consumo de grasas fue muy similar entre los tres grupos de IMC, no habiendo diferencias significativas (valor  $p = 0,287$ ). Detallando las distintas fracciones lipídicas, se observó que, para las grasas saturadas, polisaturadas y colesterol, más del 50% de la población total presentó un exceso de ingesta. Sin embargo, en caso de las grasas monoinsaturadas alrededor del 42% de los voluntarios presentó una ingesta adecuada.

Los datos no presentaron diferencias significativas, salvo en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (valor  $p < 0,001$ ). Sin embargo, al comparar las frecuencias de adecuación a la ingesta, se observó ligeramente un mejor cumplimiento de las directrices nutricionales por parte de los sujetos normopeso con respecto a los sujetos que presentaban sobrepeso y obesidad. Esto es un indicador que la ganancia de peso en los voluntarios sometidos a estudio, está influenciado por la combinación del alto consumo calórico y poca actividad física.

Tabla 4.12 Ingesta de macronutrientes y adecuación a las directrices nutricionales y porcentajes de sujetos según si índice de masa corporal.

Perfil Calórico	Objetivos nutricionales*	NP (IMC 18,0-24,9 KG/M <sup>2</sup> ) n = 39 (36,1%)		SP (IMC 27- 29,9 KG/M <sup>2</sup> ) n = 30 (27,8%)		OB (IMC ≥ 30 KG/M <sup>2</sup> ) n = 39 (36,1%)		Valor p
		Media ± DE	AI n (%)	Media ± DE	AI n (%)	Media ± DE	AI n (%)	
Lípidos (% VCT)	30 - 35 %	40,6± 6,3	6 (15,4%)	43,6 ± 8,4	4 (13,3%)	41,6 ± 8,9	5 (12,8%)	0,287
HC (% VCT)	50 -55 %	40,6 ± 6,9	5 (12,8%)	37,2 ± 7,0	1 (3,3%)	38,5 ± 9,0	4(10,3%)	0,194
Fibra (g/1000 kcal)	>14	12,9 ± 8,6	9 (23,1%)	12,1 ± 9,6	4 (13,3%)	10,1 ± 4,4	4 (10,3%)	0,614
Azúcar (% VCT)	6 - 10%**	20,0 ± 8,9	1 (2,6%)	18,5 ± 7,2	5 (16,7%)	15,8 ± 5,1	7 (17,9%)	0,050
<b>Perfil Lipídico</b>								
AGS (% VCT)	≤7 - 8	11,8 ± 2,8	3 (7,7%)	12,1 ± 2,8	2 (6,7%)	12,0 ± 3,7	8 (20,5%)	0,911
MUFA (% VCT)	20	20,3 ± 5,7	15 (38,5%)	19,3 ± 9,2	12 (4,0%)	22,7 ± 25,9	18 (4,2%)	0,599
PUFA (% VCT)	5	5,8 ± 2,1	11 (28,2%)	6,5 ± 5,3	6 (20,0%)	5,6 ± 3,2	7 (17,9%)	<0,0001
Colesterol (mg)	< 300 mg	340,3 ± 137,7	19 (48,7%)	340,5 ± 132,3	11 (36,7%)	353,5± 149,3	13 (33,3%)	0,926

NP: normopeso; SP: sobrepeso; OB: obeso; AI: adecuación a la ingesta; VCT: valor calórico total; HC: hidratos de carbono; AGS: ácidos grasos saturados; MUFAS: ácidos grasos monoinsaturados; PUFAS; ácidos grasos poliinsaturados; UBE: unidad de bebida estándar. Resultados expresados con media ± desviación estándar. La adecuación de la dieta se expresa como el número de individuos que cumplen los objetivos nutricionales. Expresado como n (%). Las diferencias en las variables continuas se examinaron mediante ANOVA para las variables paramétricas y mediante Kruskal-Wallis para las variables no paramétricas. La significación estadística se estableció en un valor p <0,05. \*Objetivos nutricionales para población española según la Sociedad Española de Nutrición comunitaria (SENC,2011). \*\*objetivos nutricionales según OMS y SENC (OMS,2015; SENC, 2011).

En cuanto al análisis de la ingesta de micronutrientes, se utilizaron las ingestas dietéticas recomendadas de referencia (IDR) para la población española (FESNAD, 2010) (Tabla 4.13) así como niveles máximos de ingesta admisibles de esos micronutrientes establecidos por la EFSA (EFSA, 2009) y se presenta los resultados en conjunto en función del IMC (Tabla 4.14). Aunque no se mostrarán los resultados en función del sexo, quedan a disposición en el material complementario (Tabla 5).

**Tabla 4.13. Ingesta recomendada de referencia (IDR) y niveles máximos de ingesta admisible para micronutrientes según el sexo.**

Vitaminas	Hombres		Mujeres	
	IDR	Nivel máximo	IDR	Nivel máximo
Tiamina o vitamina B <sub>1</sub> (mg)	1,2	-	1	-
Riboflavina o Vitamina B <sub>2</sub> (mg)	1,6	-	1,3	-
Niacina o vitamina B <sub>3</sub> (mg)	17	35	14	35
Vitamina B <sub>6</sub> (µg)	1,5	25	1,2	25
Vitamina B <sub>12</sub> (µg)	2	-	2	-
Vitamina C (mg)	60	-	60	-
Vitamina A (µg)	700	3000	600	3000
Vitamina D (µg)	5	100	5	100
Vitamina E (mg)	15	300	15	300
Ácido Fólico (µg)	300	1000	300	1000
<b>Minerales</b>				
Calcio (mg)	900	2500	1000	2500
Magnesio (mg)	350	-	300	-
Potasio (mg)	3100	-	3100	-
Fosforo (mg)	700	-	700	-
Hierro (mg)	9	-	15	-
yodo (µg)	150	600	150	600
Cinc (mg)	9,5	25	7	25
Sodio (mg)	1300	-	1300	-

IDR: ingesta recomendada de referencia; Parámetros para la IDR según FESNAD, 2010; Niveles máximo de ingesta admisible según EFSA, 2009

Referente a los resultados, se observó que los tres grupos cumplen casi en su totalidad las IDR para la vitamina B<sub>12</sub>, la vitamina C y el fósforo. Respecto a la vitamina B<sub>12</sub> y fósforo, son micronutrientes que se encuentran fundamentalmente en productos de origen animal, el cumplimiento de la ingesta recomendada puede atribuirse al elevado consumo de carnes y pescado en la dieta de la región de Galicia, donde se realizó el presente trabajo. Además, el fósforo se encuentra en muchos alimentos ultraprocesados, que abundan en una dieta occidental. Respecto a la vitamina C es una vitamina presente en una gran cantidad de alimentos y normalmente en las dietas se superan las IDR.

Respecto aquellos micronutrientes en los que no se alcanzan las IDR y para los que se observa una baja adecuación por parte de los voluntarios, caben destacar, la vitamina E, el ácido fólico y el calcio. En España, el informe ANIBES (Partearroyo et al., 2019), encontró que el 78% de los hombres y el 82% de las mujeres no cumplen con una ingesta adecuada de vitamina E, resultados que coinciden con los encontrados en el presente trabajo, ya que el 80,5% de los hombres y el 95,5% de las mujeres no alcanzaron la ingesta mínima de vitamina E. En cuanto al ácido fólico, es un micronutriente presente en frutas y verduras, también en legumbres y otros alimentos como los frutos secos. Los voluntarios del presente trabajo registraron una inadecuación para el consumo de frutas y verduras por lo que la baja adecuación podría ser debida al bajo consumo de estos alimentos.

Tabla 4.14. Ingesta de micronutrientes y adecuación a las directrices nutricionales y porcentajes de sujetos con normopeso, sobrepeso u obesidad.

	NP (IMC 18,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 39 (36,1%)		SP (IMC 27- 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30 (27,8%)		OB (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) n = 39 (36,1%)		Valor p
	Media ± DE	AI n (%)	Media ± DE	AI n (%)	Media ± DE	AI n (%)	
<b>Vitaminas</b>							
Tiamina o vitamina B <sub>1</sub> (mg)	1,6 ± 0,7	34 (87,2%)	1,5 ± 0,9	24 (80,0%)	1,7 ± 0,7	34 (87,2%)	0,707
Riboflabina o Vitamina B <sub>2</sub> (mg)	1,9 ± 0,5	33 (84,6%)	1,8 ± 0,6	21 (70,0%)	1,8 ± 0,5	37 (94,9%)	0,718
Niacina o vitamina B <sub>3</sub> (mg)	34,4 ± 12,9	24 (61,5%)	31,6 ± 9,8	24 (80,0%)	35,5 ± 12,8	23 (59,0%)	0,403
Vitamina B <sub>6</sub> (µg)	2,2 ± 0,9	36 (89,7%)	2,1 ± 0,9	29 (96,7%)	2,0 ± 0,8	34 (87,2%)	0,679
Vitamina B <sub>12</sub> (µg)	6,5 ± 5,6	39 (100%)	5,5 ± 3,2	30 (100%)	6,0 ± 3,1	39 (100%)	0,619
Vitamina C (mg)	165,7 ± 65,4	39 (100%)	163,2 ± 77,3	27 (90,0%)	148,9 ± 92,9	35 (89,7%)	0,611
Vitamina A (µg)	830,8 ± 572,1	23 (59,0%)	749,1 ± 518,2	17 (56,7%)	715,8 ± 398,1	20 (51,3%)	0,583
Vitamina D (µg)	4,3 ± 4,5	15 (33,3%)	3,7 ± 3,6	8 (26,7%)	3,8 ± 7,0	7 (17,9%)	0,888
Vitamina E (mg)	6,5 ± 4,1	3 (7,7%)	9,0 ± 12,0	5 (16,7%)	7,2 ± 7,3	3 (7,7%)	0,418
Ácido Fólico (µg)	272,5 ± 82,4	10 (25,6%)	285,3 ± 130,2	9 (30,0%)	262,3 ± 106,6	12 (30,8%)	0,672
<b>Minerales</b>							
Calcio (mg)	756,6 ± 320,2	9 (23,1%)	720,2 ± 366,7	6 (20,0%)	853,5 ± 374,5	14 (35,9%)	0,262
Magnesio (mg)	337,4 ± 95,3	21 (53,8%)	324,6 ± 137,5	14 (46,7%)	339,4 ± 102,7	21 (53,8%)	<0,0001
Potasio (mg)	3575,0 ± 1055,0	27 (69,2%)	3445,8 ± 1227,9	20 (66,7%)	3541,4 ± 1003,6	25 (64,1%)	0,8690
Fosforo (mg)	1454,1 ± 426,0	37 (94,9%)	1519,5 ± 581,7	29 (96,7%)	1585,4 ± 428,9	38 (97,4%)	0,478
Hierro (mg)	16,2 ± 5,8	22 (56,4%)	16,0 ± 9,2	17 (50,0%)	17,0 ± 5,5	30 (76,9%)	0,777
yodo (µg)	285,4 ± 168,2	26 (66,7%)	247,3 ± 199,6	17 (56,7%)	273,0 ± 179,7	23 (59,0%)	0,607
Cinc (mg)	13,6 ± 15,3	32 (82,1%)	26,7 ± 89,6	21 (70,0%)	12,7 ± 3,2	37 (94,9%)	0,429
Sodio (mg)	3952,9 ± 1055,0	1 (2,6%)	3643,8 ± 1227,9	2 (6,7%)	4236,8 ± 1613,9	3 (7,7%)	0,268

NP: normopeso; SP: sobrepeso; OB: obesidad; AI: adecuación a la ingesta. Resultados expresados con media ± desviación estándar. Resultados expresados con media ± desviación estándar. Las diferencias en las variables continuas se examinaron mediante T-student para las variables paramétricas y mediante Wilcoxon rank-sum para las variables no paramétricas. La significación estadística se estableció en un valor  $p < 0,05$ .

Hay vitaminas y minerales que tienen funciones importantes en el metabolismo energético y luchan contra la oxidación e inflamación en el cuerpo humano, como el cinc, el retinol, la vitamina B<sub>12</sub>, la vitamina C, la vitamina D y Vitamina E. Un consumo inadecuado de estos micronutrientes puede aumentar la acumulación de grasa en un individuo y contribuir al desarrollo de la obesidad. Incluso se ha observado que puede aumentar el riesgo de obesidad, diabetes o enfermedades cardiovasculares (Mohapatra et al., 2020). Existen investigaciones que postulan que la absorción, distribución, metabolismo y excreción de nutrientes puede estar alterada en individuos con exceso de peso corporal y adiposidad, debido a la menor biodisponibilidad de dichos nutrientes (Mohapatra et al., 2020).

El sodio (Na) y el cloruro están presentes en la mayoría de los alimentos de forma natural en cantidades bajas, y se añaden durante el procesado, normalmente en forma de cloruro sódico (sal de mesa), en cantidades variables. Este mineral es vital para el cuerpo humano. Pero en Europa, su consumo es excesivo y puede contribuir a aumentar la presión arterial, ya que es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (He et al., 2013). En España, la IDR establecida por el Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) es de 1300 mg/día. La EFSA considera que, un consumo inferior a 5 g/día (equivalente a 2000 mg de Na) representa una ingesta saludable de sal para la población general (AESAN, 2019).

En 2010, la ingesta media aproximada de sodio en todo el mundo fue de 3950 mg/día (Mozaffarian et al., 2014). Los resultados del estudio científico ANIBES en población española muestran que el consumo diario fue de  $1846 \pm 686$  mg/día en mujeres y de  $2219 \pm 876$  mg/día en hombres (Ruiz et al., 2016). Los resultados del presente trabajo revelan un consumo de sodio que está muy por encima de la IDR, similar al consumo medio mundial mencionado anteriormente. Tanto en las mujeres como en los varones de la población gallega encuestada, el consumo medio triplica la IDR ( $3855,0 \pm 1300,3$  mg/día y  $4156,8 \pm 1779,4$  mg/día respectivamente).

El conocimiento de los patrones dietéticos de la población es fundamental para entender el impacto potencial sobre su salud y para crear estrategias que prevengan el aumento de las tasas de sobrepeso, obesidad y su relación con la diabetes.

#### 4.6. ANÁLISIS DE MICROBIOTA INTESTINAL

De entre los voluntarios que participaron en el registro nutricional fueron seleccionados aquellos voluntarios que cumplían los siguientes criterios de inclusión para realizar el análisis de la MI:

- Presentar una puntuación  $\geq 12$  en la escala FINDRISC.
- No estar bajo tratamiento farmacológico para cualquier tipo de patología, ni haber consumido antibióticos, antidepresivos, anfetaminas, alfa-adrenérgicos, neurolépticos
- No haber consumido antimicrobianos, ni suplementos probióticos o prebióticos en los últimos 3 meses
- En el caso de las mujeres no estar en estado de embarazo o bajo sospecha.

De entre los 108 voluntarios que completaron el registro nutricional, fueron excluidos 14 participantes debido a que no cumplían con los criterios de inclusión y 15 participantes por no entregar muestra fecal. Por lo tanto, para el análisis de microbiota intestinal se procesaron 79 muestras obtenidas de los voluntarios.

#### 4.6.1. Análisis en función de la alteración de la glucosa.

Tal y como se indica en el apartado 3 de Materiales y Métodos, se llevaron a cabo diferentes aproximaciones para el análisis de las muestras. Así, en el primer análisis los individuos se clasificaron por los resultados obtenidos en la PTOG. Es decir, normopeso y obesos con glucosa normal, obesos con glucosa alterada (en ayunas y post-carga) y obesos con diabetes, los resultados fueron los siguientes.

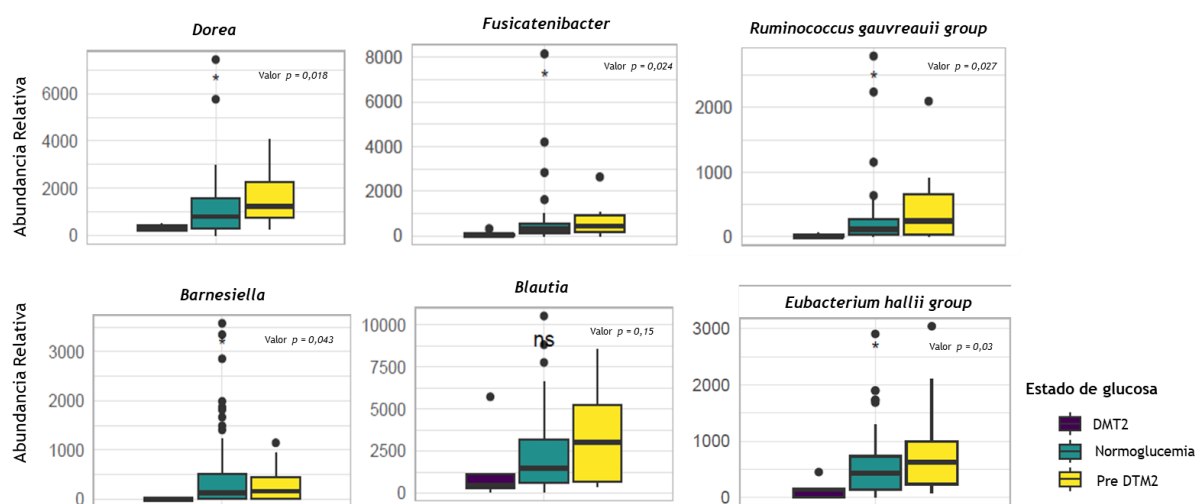
Los resultados de  $\alpha$ - y  $\beta$ - diversidad no mostraron diferencias significativas entre los grupos. En lo que se refiere a la abundancia relativa a nivel de filo, los análisis mostraron que, para todos los individuos, Firmicutes y Bacteroidetes fueron los filos más predominantes seguidos de Proteobacteria y Actinobacteria. Estos resultados se corresponden con los datos encontrados en la literatura en estudios de microbiota intestinal de individuos de países occidentales (Bisanz et al., 2019). De manera particular, en los individuos con DMT2 se observó una disminución de la abundancia de Firmicutes y Actinobacteria y un aumento de Bacteroidetes y Proteobacteria. Estudios llevados a cabo previamente han relacionado los niveles alterados de glucosa y el desarrollo de DMT2 con un aumento de Bacteroidetes. (Muñoz-Garach et al., 2016).

A nivel de género, se observó un aumento de la abundancia relativa en los individuos con obesidad y glucosa alterada para géneros como *Dorea*, *Fusicatenibacter*, *Ruminococcus gausvreauii* group, *Barnesella*, *Eubacterium hallii* group y *Blautia*, encontrando diferencias significativas para todos ellos excepto para *Blautia* (Figura 4.14). En el caso de *Fusicatenibacter*, los datos acerca del mismo son limitados y contradictorios. Por un lado, algunos estudios indican su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer colorrectal y otros trastornos metabólicos (Aguillar-Valle et al., 2018), mientras que otros estudios mostraron como *Fusicatenibacter* disminuía significativamente en las personas con SM en comparación con las personas sanas (Li et al., 2022). En cuanto a los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, *Fusicatenibacter* presenta mayor abundancia en los voluntarios prediabéticos en comparación con los otros dos grupos, con lo que su aumento estaría relacionado con la aparición de diabetes.

En el caso de *Dorea*, Aunque se sabe relativamente poco sobre el papel que desempeña en la MI (Dahl et al., 2020), algunos estudios han sugerido que *Dorea* puede estar asociada a la obesidad y los niveles alterados de glucosa, debido a que se encuentra una mayor abundancia de esta bacteria en población que presenta DMT2, en comparación a las personas que no lo presentan (Zhang et al., 2013a). Los resultados mostrados en la presente tesis mostraron una abundancia relativa menor de *Dorea* en individuos con DMT2 en comparación con los individuos sanos, mientras que, los individuos con prediabetes presentaron una abundancia relativa mayor. Es decir, *Dorea* aumenta en la condición de prediabetes, pero disminuye cuando la patología está ya instaurada.

*Blautia* como género también se ha visto relacionada en la patología de la diabetes, diferentes estudios indican que la abundancia de esta bacteria disminuye en el ecosistema intestinal provocando inflamación sistemática y resistencia a la insulina (Benítez-Páez et al., 2020). Mediante ensayos en humanos, se ha evidenciado una disminución significativa de *Blautia* en población que presentaba tanto diabetes tipo 1 como tipo 2. Además de mostrar correlaciones negativas con la hemoglobina glicosilada y los niveles de glucosa plasmática (Inoue et al., 2017; Murri et al., 2013). Los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral coinciden con la literatura existente, puesto que, a pesar de no encontrarse diferencias significativas entre los grupos, *Blautia* disminuye en los voluntarios con DMT2.

El género *Barnesiella* pertenece a la familia *Porphyromonadaceae*, dentro del filo Bacteroidetes. Es una de las 30 unidades taxonómicas operativas identificadas en pacientes con diabetes (Gradisteanu Pircalabioru et al., 2022). Estudios realizados en población de Mongolia, han descrito que esta bacteria es uno de los 20 biomarcadores relacionados con la DMT2 (Li et al., 2021). En cuanto a los resultados obtenidos, se observa que este género de bacteria se encuentra disminuido en la población con DMT2 mientras que se encuentra en mayor abundancia en las personas valores de glucosa normal.



**Figura 4.14. Diferencia de abundancia de bacterias entre voluntarios control, prediabetes y diabetes tipo 2. Pre-DTM2: Prediabetes; DTM2: diabetes tipo 2. Se empleó la prueba estadística de Kruskal-Wallis para la determinación de diferencias significativas entre los grupos valor  $p < 0,05$ . ns: no diferencia significativa**

A nivel especies, el enfoque DEseq halla 6 especies en las que existen diferencias de abundancias entre los voluntarios en estado de normogluemia, prediabetes y DMT2. Al realizar una comparación estadística de la misma se han encontrado 2 especies con valores significativos. Estas son *Blautia faecis* y *Parasutterella excrementihominis*.

Aunque de este estudio se podrían extraer algunas bacterias indicadoras de prediabetes como *Blautia*, *Dorea*, *Fusicatzenibacter*, *Eubacterium hallii group* y *Ruminococcus gauvreauii group*, teniendo en cuenta únicamente la condición de glucosa alterada y no el IMC, se llevó a cabo un segundo análisis donde sí se tuvo en cuenta el IMC, incluyendo a los individuos con diabetes en el grupo individuos con glucosa alterada. Además, puesto que el grupo de individuos con DMT2 era muy reducido en comparación con los demás ( $n=6$ ) y que únicamente 2 individuos presentaron unos valores muy alejados del umbral de diagnóstico de diabetes, se procedió a clasificarlos en el mismo grupo que los individuos con prediabetes.

#### 4.6.2. Análisis en función del IMC y alteración de glucosa.

En este análisis se dividió a los voluntarios teniendo en cuenta el IMC y la alteración de glucosa, quedando los grupos de la siguiente manera: normopeso-glucosa normal, obesos - glucosa normal, obesos glucosa alterada.

El análisis de  $\alpha$ -diversidad, mostró diferencias significativas (valor  $p=0,048$ ) entre el microbiota de los individuos normopeso normogluémicos y de los participantes con obesidad y glucosa alterada (Figura 4.15).

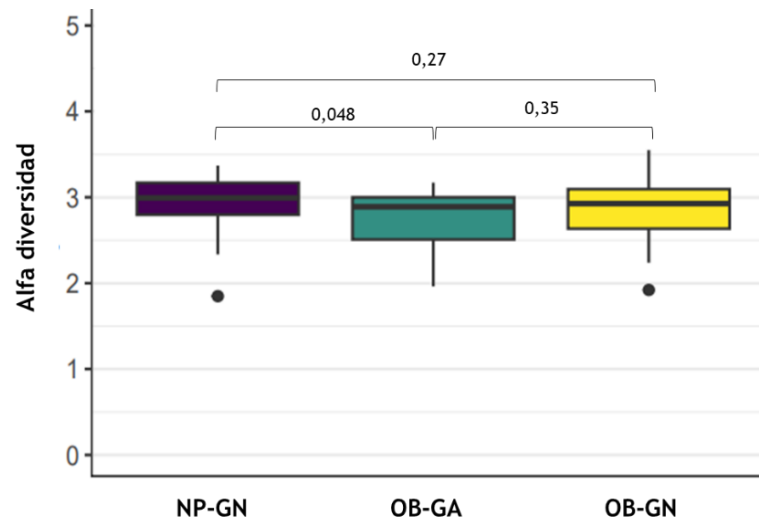
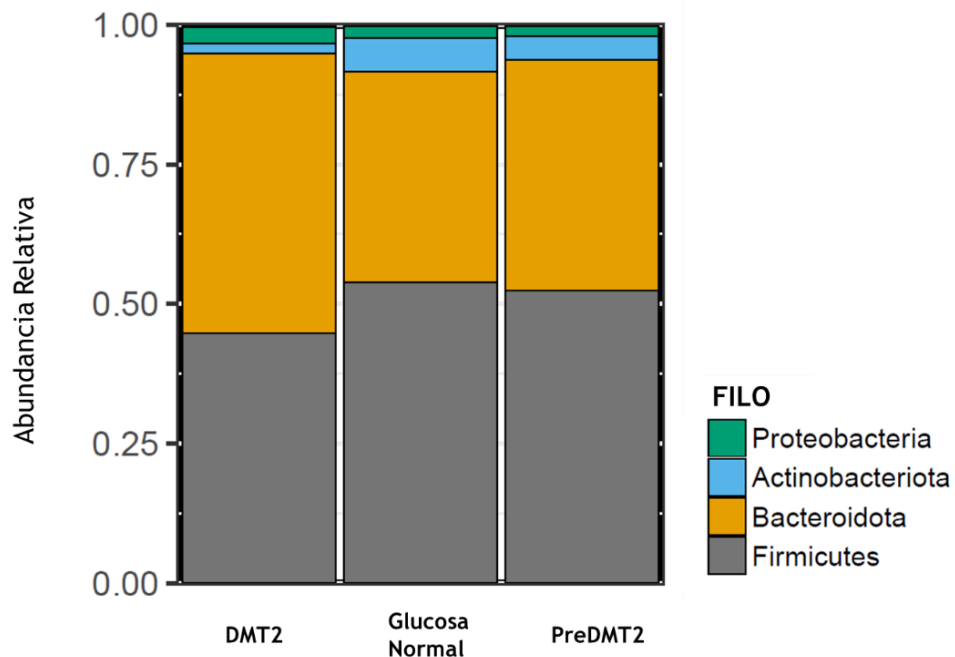


Figura 4.15 Análisis de  $\alpha$ -diversidad (Índice de Shannon) en función del índice de masa corporal y el estado de glucosa de los participantes. NP-GN: normopeso glucosa normal; OB-GA: obesos con glucosa alterada; OB-GN: obesos con glucosa normal.

El análisis de frecuencia de abundancia relativa mostró que los individuos normopeso-normoglucémicos presentaron una menor abundancia de Bacteroidetes pero mayor cantidad de Proteobacteria y Actinobacteria. La comparación entre los individuos obesos con glucosa alterada y los obesos normoglucémicos, mostró como los primeros presentaron una mayor abundancia de Bacteroidetes, tal y como se puede observar en la Figura 4.16.

Figura 4.16. Abundancia relativa de bacterias entre los grupos de estudio en



función del IMC y estado de la glucosa. DMT2: diabetes tipo 2; PreDMT2: prediabetes.

Los estudios sobre la relación entre el aumento de Bacteroidetes y los valores de glucosa alterada son limitados y contradictorios, puesto que algunos estudios han encontrado que el aumento de la proporción de Bacteroidetes en la MI se asocia con una mejora en el control de la glucemia y en la sensibilidad a la insulina en pacientes con DMT2. Otros estudios han encontrado una correlación positiva entre la proporción aumentada de Bacteroidetes y los niveles de glucosa en sangre elevados y resistencia a la insulina en sujetos con obesidad (Wang et al., 2012; Karlsson et al., 2013; Zhang et al., 2013). En el análisis aquí mostrado, el filo Bacteroidetes aumentó ligeramente en los individuos con obesidad y glucosa normal en comparación con los normopeso y aumentó en los individuos con obesidad y glucosa alterada en relación con los otros dos grupos de estudio.

Tal y como se indica el apartado 3 de Material y Métodos, DEseq no encontró ningún género significativo. Cuando se hizo el análisis individual, sin embargo, se encontraron 6 géneros con diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Esos 6 géneros son, *Eubacterium ventriosum* group, *Ruminococcus gnavus* group, *Christensenellaceae* R-7 group, *Haemophilus*, *Lachnospira* y *Roseburia* (figura 4.17). Los resultados indicaron que en la población normopeso, los géneros de *Lachnospira* y *Christensenellaceae* son los que presentaron una mayor abundancia seguidos de *Roseburia*, mientras que solo el género *Ruminococcus gnavus* group se encontró en mayor cantidad en los voluntarios obesos con glucosa alterada.

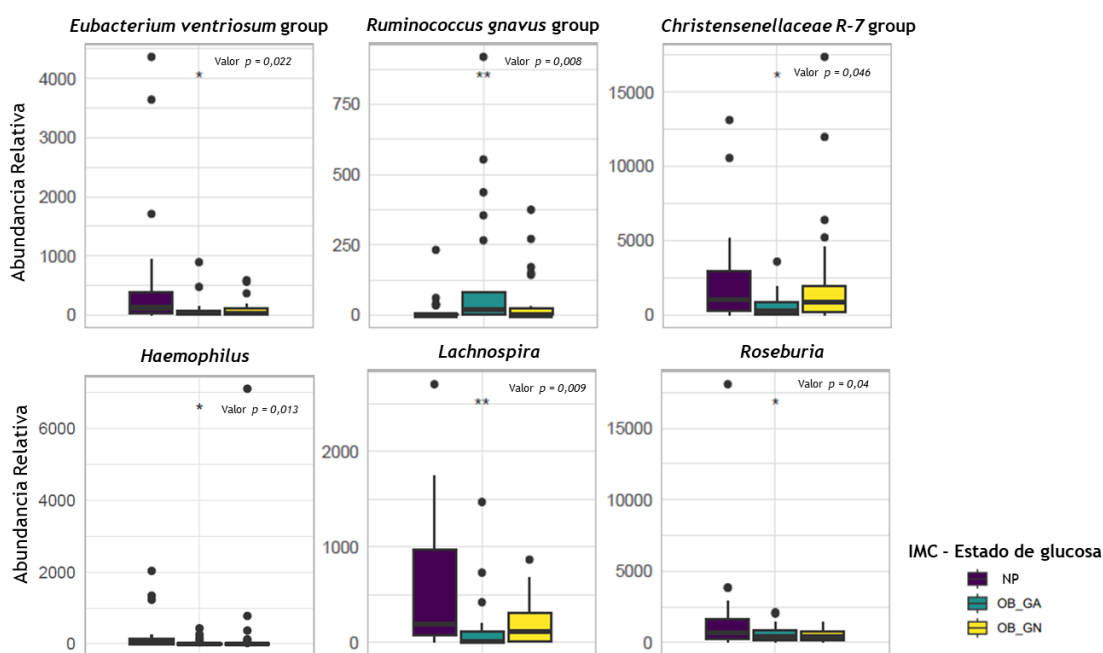


Figura 4.17. Diferencia de abundancia de bacterias a nivel de género según el índice de masa corporal y estado de glucosa de los participantes. IMC: índice de masa corporal; NP-GN: normopeso con glucosa normal; OB-GA: obeso con glucosa alterada; OB-GN: obesos con glucosa normal. Se empleó la prueba estadística de Kruskal-Wallis para la determinación de diferencias significativas entre los grupos.

Los géneros *Lachnospira* y *Roseburia*, pertenecen a la familia *Lachnospiraceae*, mientras que *Christensenellaceae* R-7 group pertenece a la familia *Christensenellaceae*, ambas familias del filo Firmicutes y ambas juegan un papel importante en la salud del huésped. Algunos estudios sugieren que unos niveles más altos de *Lachnospiraceae* pueden estar asociados a una mejor salud metabólica y a un menor riesgo de obesidad y DMT2 (Vacca et al., 2020). Mientras

que una abundancia relativa de *Christensenellaceae* se relaciona inversamente con el IMC y un menor riesgo de obesidad y trastornos metabólicos (Waters & Ley, 2019).

*Lachnospira* y *Roseburia*, son dos géneros bacterianos que se caracterizan por la degradación de fibra dietética produciendo propionato, acetato y lactato (Jalanka et al., 2019). La abundancia relativa cambia según el individuo, aunque se suele encontrar en promedio cerca del 2,0%, en un estado de eubiosis en el hospedador (Louis & Flint, 2009). El género *Lachnospira* es productor de ácidos grasos de cadena corta y se ha descrito que una disminución en la abundancia de este género se acompaña de un aumento de peso en adultos en situación de sobrepeso y un aumento en los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Stanislowski et al., 2017). Además, *Lachnospira*, ha mostrado una asociación negativa con los niveles de glucosa en ayunas en modelos de ratas diabéticas (Li et al., 2020). Los resultados aquí presentados coinciden con estos estudios previos ya que ambos géneros bacterianos se ven disminuidos en individuos con obesidad y glucosa normal, así como en obesidad y glucosa alterada.

Cuando existe una dieta rica en carbohidratos no digeribles, se produce un aumento del género *Roseburia* (Tomova et al., 2019). Algunos estudios como el de Nie y colaboradores (2021), indican que especies como *Roseburia intestinalis* previenen la inflamación intestinal y mantiene la homeostasis energética mediante la producción de metabolitos (Nie et al., 2021). Otros artículos científicos indican que la presencia de *Roseburia* se asocia al envejecimiento saludable en un amplio estudio poblacional (Ghosh et al., 2022). En función de lo anteriormente comentado, los participantes normopeso “aparentemente sanos” presentan valores significativos para la relación con géneros de *Lachnospira* (valor  $p = 0,0086$ ) y *Roseburia* (valor  $p = 0,04$ ), lo que indica que podría ser un posible biomarcador de salud intestinal en la población sujeta a investigación.

En cuanto a los voluntarios con niveles de glucosa alterada, estos presentaron claramente un aumento significativo (valor  $p = 0,0078$  del género *Ruminococcus gnavus* group, (Crost et al., 2023). Aunque *R. gnavus* group hace parte de la MI sana, se puede encontrar alterada en enfermedades intestinales y no intestinales. En el caso de enfermedades metabólicas, dicha bacterias se asocia al aumento en el porcentaje de grasa corporal, resistencia a la insulina y agrava el metabolismo de la glucosa (Pedersen et al., 2016; Crost et al., 2023).

En cuanto al análisis a nivel de especie, se identifican 5 especies que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. 3 especies pertenecientes al género *Roseburia*: *Roseburia hominis*, *Roseburia intestinalis* y *Roseburia inulinivorans*, 1 del género *Lachnospira*: *Lachnospira pectinoschiza* y 1 del género *Alistipes*: *Alistipes inops* (figura 4.18).

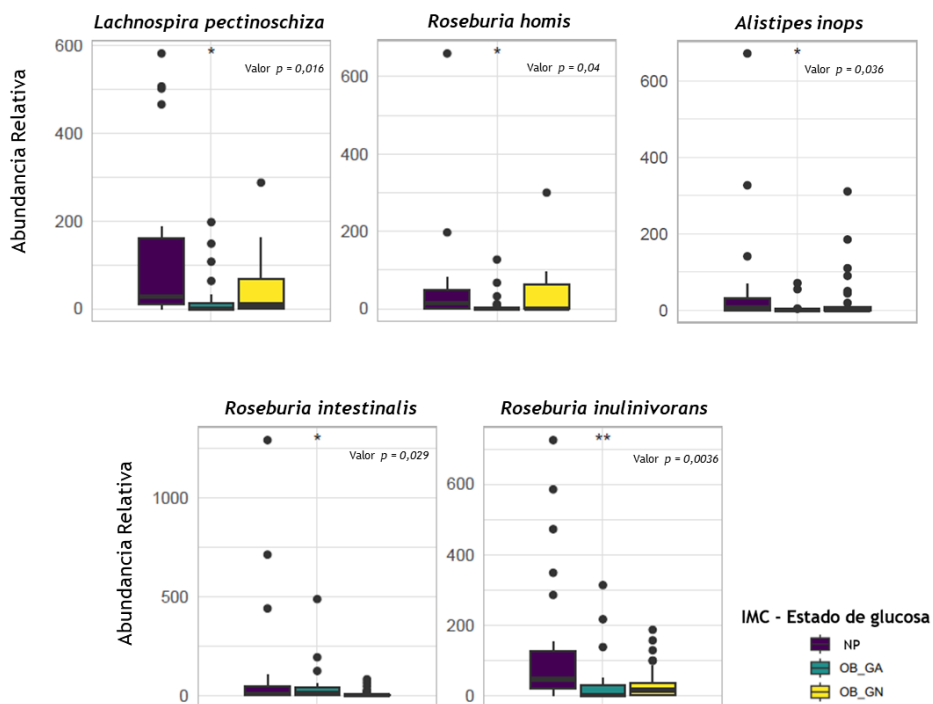


Figura 4.18. Diferencias de abundancia a nivel de especie según el índice de masa corporal y estado de glucosa de los participantes. IMC: índice de masa corporal; NP: normopeso; OB-GA: obeso con glucosa alterada; OB-GN: obesos con glucosa normal. Se empleó la prueba estadística de Kruskal-Wallis para la determinación de diferencias significativas entre los grupos.

Tanto las 3 especies de *Roseburia* como la de *Lachnospira* se encontraron asociadas a los individuos con normopeso y glucosa normal. Es decir, a la ausencia de patología. Además, estas especies estuvieron más disminuidas en los individuos con obesidad y glucosa alterada que en los individuos con obesidad y glucosa normal. Esto indica que tanto la condición de obesidad como la de glucosa alterada podrían estar causando una disminución de estas especies bacterianas. Estos resultados coinciden con estudios previos donde su mayor abundancia está asociada con estados saludables (Vacca et al., 2020; Nie et al., 2021).

Este análisis no nos brindó ninguna bacteria potencialmente indicadora de alteración de glucosa, sino aquellas claramente indicadoras de estado de salud. Esto es debido a que en este análisis se separaron los individuos con normopeso y obesidad con glucosa normal, mientras que en el primer análisis se analizaron conjuntamente y del que realmente salieron bacterias asociadas a la alteración de glucosa.

#### 4.6.3. Análisis en función del IMC y síndrome metabólico.

Además de los resultados mostrados en los dos apartados anteriores, se plantea un tercer análisis debido a que los resultados bioquímicos y antropométricos, reportaron que un 29% de los individuos se encontraban en síndrome metabólico. Incluidos 2 individuos clasificados como normopeso y glucosa normal. Cuando se tiene en cuenta el IMC y la condición de SM, no se observa ninguna diferencia significativa en la  $\alpha$ -diversidad entre los grupos sujeto de estudio (Figura 4.19).

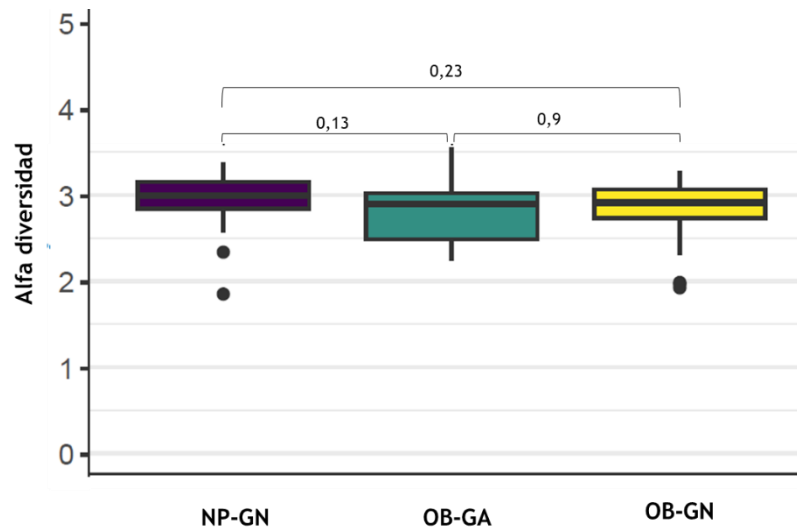


Figura 4.19 Abundancia de  $\alpha$ -diversidad (Índice de Shannon) en función del índice de masa corporal y condición de síndrome metabólico de los participantes. NP-GN: normopeso glucosa normal; OB-GA: obesos con glucosa alterada; OB-GN: obesos con glucosa normal

Cuando el análisis se hace en función del IMC y la condición de SM, se puede observar como aquellos voluntarios clasificados con SM presentaron una menor abundancia del filo Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes (Figura 4.20)

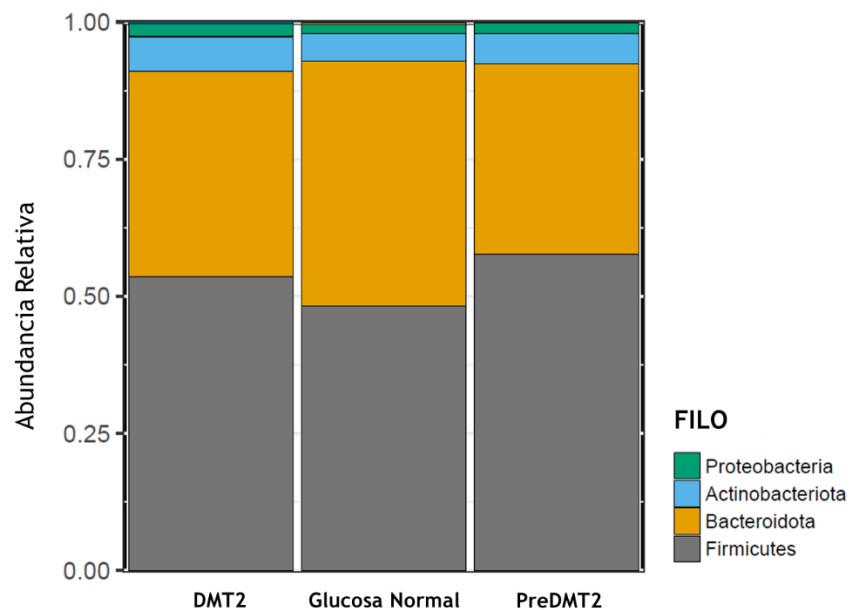


Figura 4.20. Abundancia relativa de bacterias entre los grupos de estudio según el IMC y condición de SM. DMT2: diabetes tipo 2; PreDMT2: prediabetes.

Los filos Firmicutes y Bacteroidetes han sido un foco de atención dentro de la comunidad científica por la relación que presenta en patologías metabólicas como la obesidad y la DMT2 (Fontané et al., 2018; Singer-Englar et al., 2019; Magne et al., 2020; Stojanov et al., 2020). Las bacterias que forman parte del filo Firmicutes son mayoritariamente Gram positivas y los

Bacteroidetes están formados por bacteria mayoritariamente Gram negativas. Dentro de estos filos se encuentran bacterias que participan en la fermentación de polisacáridos no digeribles, produciendo ácidos grasos de cadena corta (Glibetic, 2022). En el caso de los Firmicutes estos se asocian a obesidad, mientras que Bacteroidetes, se asocia a diversos trastornos metabólicos, como es la obesidad y la DMT2 (Singer-Englar et al., 2019). Cuando la proporción Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) es  $\geq 1$ , se puede utilizar como biomarcador de obesidad. se ha señalado que las personas con esa relación presentan un 23% más de probabilidades de tener sobrepeso que aquellas con una relación  $F/B < 1$  (Koliada et al., 2017; Pinart et al., 2022).

Los resultados obtenidos de este estudio concuerdan con investigaciones en las que se observó una variación de F/B entre grupos poblacionales con alteraciones metabólicas (Koliada et al., 2017). Un estudio realizado por Ley y colaboradores (2006), expuso que la proporción de Bacteroidetes con respecto a Firmicutes, era significativamente menor en las personas obesas que en las delgadas (Ley et al., 2006). Este hallazgo se repitió en estudios posteriores, en los que también se observó que una relación baja entre Bacteroidetes / Firmicutes y además se asoció con obesidad y la resistencia a la insulina (Zhang et al., 2009; Larsen et al., 2010).

La MI se ha implicado en la etiopatogenia de múltiples enfermedades que van desde las neuronales hasta las intestinales. Sin embargo, descifrar el papel exacto que desempeñan en las enfermedades metabólicas es todo un reto para la ciencia, debido a que los factores de la dieta y el estilo de vida son los que modulan directamente la MI y al mismo tiempo son los impulsores centrales del dismetabolismo. Si bien es conceptualmente intuitivo que el microbioma intestinal y el metabolismo del huésped están interrelacionados, encontrar la causa y el efecto sigue siendo todo un desafío (Dabke et al., 2019). Diferentes investigaciones exponen que los individuos con SM presentan una composición de la MI alterada en comparación con los individuos sanos, con una menor abundancia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Akkermansia* y una mayor abundancia de bacterias perjudiciales (Festi et al., 2014).

Dichos resultados encontrados en la población con SM de la presente tesis doctoral coinciden con lo descrito en la literatura, puesto que se sugiere que la proporción baja de Bacteroidetes y alta de Firmicutes es un factor de riesgo para la obesidad y el SM (Zhong et al., 2020). Esta alteración en la composición de la MI se cree que puede influir en el metabolismo de la energía y la inflamación sistemática, lo que a su vez puede contribuir al desarrollo de la obesidad y el SM (Chávez-Carbajal et al., 2019).

Como bien se sabe el SM se asocia a un riesgo aumentado de DMT2, autores como Wu y colaboradores (2010), han informado que la MI de los pacientes con DMT2 también presenta una menor abundancia de Bacteroidetes en comparación con los individuos no diabéticos. En el estudio se analizaron 345 muestras de heces, donde se incluían 197 individuos con DMT2 y 148 controles no diabéticos. Los resultados expusieron que la proporción de Bacteroidetes respecto a Firmicutes estaba significativamente disminuida en los individuos con DMT2. (Wu et al., 2010). Este hallazgo fue apoyado por otros estudios, los cuales encontraron que la abundancia de Bacteroidetes se correlacionó negativamente con los niveles de glucosa en sangre en ayunas y la resistencia a la insulina en individuos con DMT2 (Wang et al., 2012).

Además, se ha reportado que la relación F/B se encuentra directamente asociado a un patrón de dieta occidental, caracterizado por un alto consumo de alimentos procesados y ultra procesados con niveles bajos de nutrientes como grasas polinsaturadas n-3, vitaminas A, B<sub>12</sub>, C, E y minerales como calcio, cinc; además de los niveles altos de sodio, azúcar y ácidos grasos trans (Hildebrandt et al., 2009). Los resultados obtenidos en el análisis nutricional (aparatado 4.5), coinciden con un patrón de dieta occidentalizado, por lo tanto, los resultados de alteración

de la relación F/B tienen explicación, además del estado de obesidad, la nutrición influye sobre ello.

Las proteobacterias y las Actinobacterias son dos filos de bacterias que suelen encontrarse en la MI humana de poblaciones sanas (Rinninella et al., 2019). Las proteobacterias son un grupo diverso de bacterias gramnegativas que incluyen muchos patógenos importantes como *Escherichia coli* y *Salmonella*, así como bacterias comensales beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Akkermansia*. Las Actinobacterias son bacterias grampositivas conocidas por producir diversos compuestos biológicamente activos, e incluyen géneros como *Bifidobacterium* y *Corynebacterium*. Mediante estudios científicos se ha demostrado que, la abundancia relativa de Proteobacterias y Actinobacterias en la MI puede variar mucho de un individuo a otro, pero en general están presentes en niveles relativamente bajos en comparación con otros filos dominantes como Firmicutes y Bacteroidetes (Qin et al., 2010; Lozupone et al., 2012; David et al., 2013). Los niveles altos de Proteobacterias se han asociado con diversas enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer colorrectal, mientras que los niveles más altos de Actinobacterias se han asociado con una mejor salud metabólica y un menor riesgo de obesidad y DMT2 (Shin et al., 2014).

En lo que respecta al análisis a nivel de género, se han encontrado en este estudio, 10 géneros que presentan valores estadísticos significativos entre grupos, destacando *Eubacterium eligens* group, *Ruminococcus*, *Blautia* y *Lachnospira*, seguido de *Eubacterium ventriosum* group, *Bilophila*, *Dorea*, *Erysipelotrichaceae*, *Haemophilus*, y *Tyzzera*. Cabe mencionar que, dentro del grupo de voluntarios con obesidad, pero sin síndrome metabólico, *E. eligens* fue la bacteria más abundante. Mientras que, en contraposición *Blautia* fue más abundante en individuos obesos con SM (figura 4.21).

*Blautia* es una bacteria Gram positiva que pertenece a la familia *Lachnospiraceae*, desempeña un papel fundamental en la fermentación de carbohidratos y otros sustratos lo que les permite producir ácidos grasos de cadenas corta como el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico, los cuales son importantes para el epitelio intestinal (Liu et al., 2021). Cabe mencionar que, con base en análisis fenotípicos y filogenéticos, algunas especies de los géneros *Clostridium* y *Ruminococcus* han sido reclasificadas como *Blautia*, (Liu et al., 2008).

Hay indicios que sugieren que la abundancia del género *Blautia* aumenta en las personas con SM, aunque los mecanismos exactos que subyacen a dicha asociación no se conocen del todo, las investigaciones sugieren que la mayor abundancia de este género puede contribuir a la disfunción metabólica a través de diversas vías, como la inflamación y la alteración de la barrera intestinal (Liu et al., 2021).

Estudios en los que se ha analizado el microbioma intestinal de 85 personas con SM y 58 controles sanos mediante secuenciación del ARNr 16S indican que la abundancia de *Blautia* aumentaba significativamente en los individuos con SM en comparación con los controles sanos (Dao et al., 2016). Otros estudios han encontrado una correlación positiva entre la abundancia de *Blautia* y la gravedad del SM en individuos con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), una afección estrechamente vinculada al SM. Dicho estudio también descubrió que el tratamiento con probióticos provocaba una disminución de la abundancia de *Blautia* y una mejora de la NAFLD (Wang et al., 2016). Este estudio examinó el microbioma intestinal de individuos obesos antes y después de una intervención dietética, y descubrió que la abundancia de *Blautia* aumentaba significativamente en los individuos obesos en comparación con los controles sanos antes de la intervención. Además, se observó que la abundancia de *Blautia* disminuía tras la intervención dietética y se correlacionaba positivamente con la pérdida de peso y la mejora de los parámetros metabólicos (Wang et al.,

2016). Estos resultados sugieren que la *Blautia* puede estar implicada en la patogénesis de la obesidad y la disfunción metabólica, y que su disminución podría ser un posible mecanismo para la mejora de la salud metabólica.

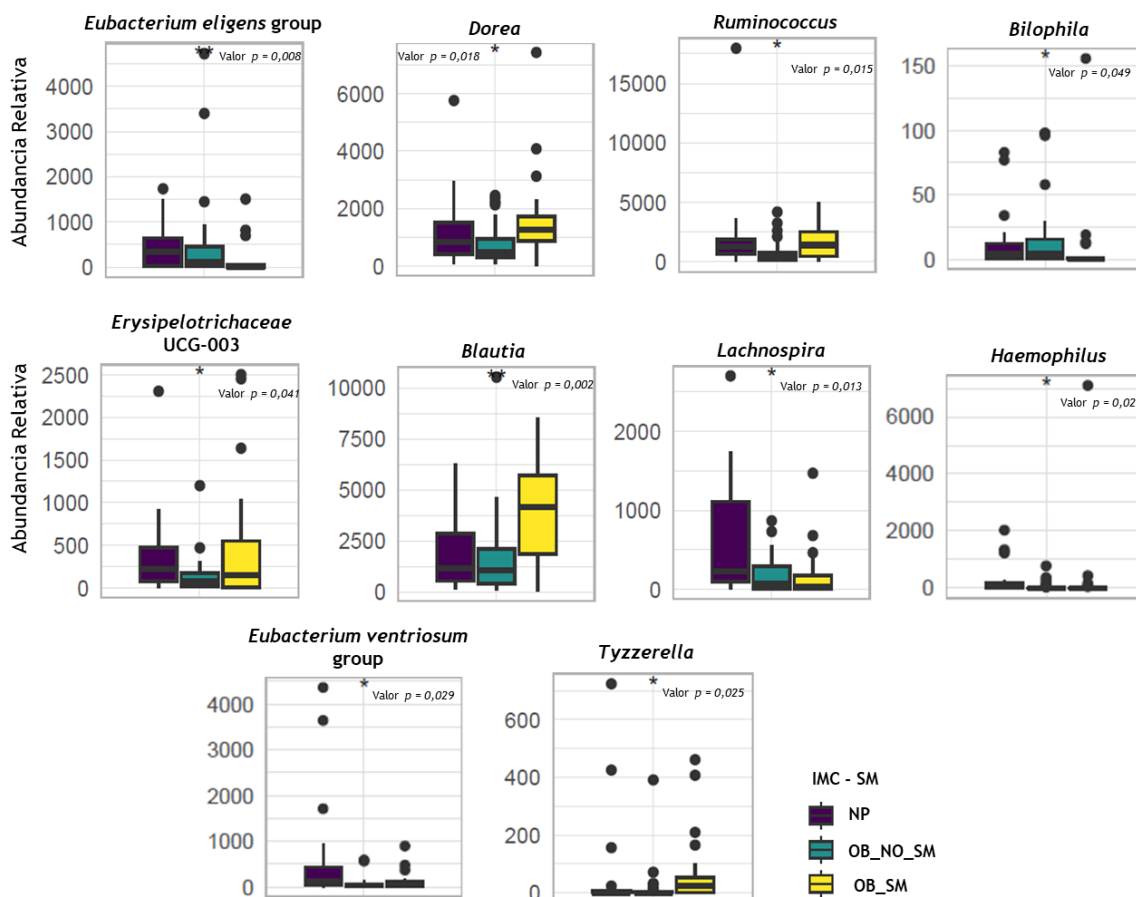


Figura 4.21 Diferencias de abundancia de bacterias a nivel de género entre voluntarios según su índice de masa corporal y síndrome metabólico. SM: síndrome metabólico; NP-GN: normopeso con glucosa normal; OB-No-SM: obeso sin síndrome metabólico; OB-SM: obesos con síndrome metabólico. Se empleó la prueba estadística de Kruskal-Wallis para la determinación de diferencias significativas entre los grupos.

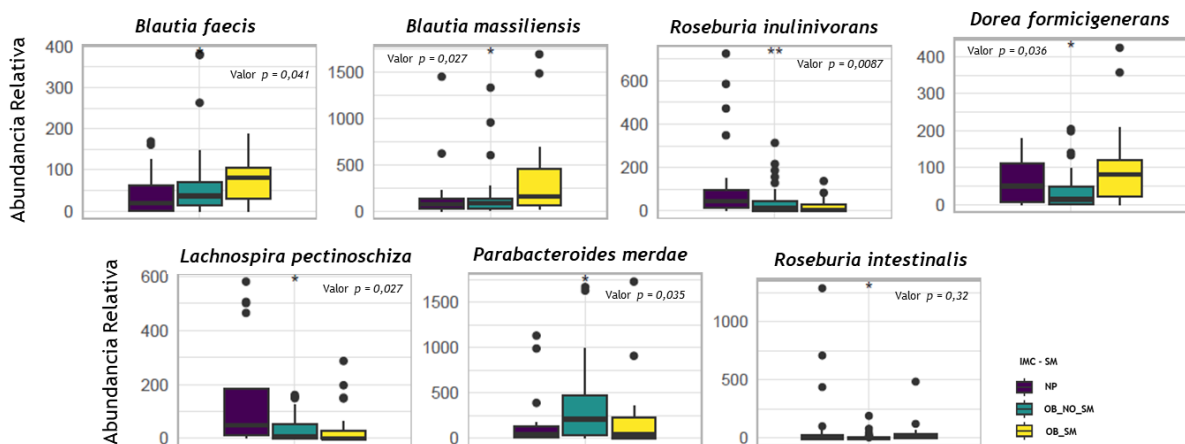
Otro género que se ve en mayor proporción en los obesos con SM en comparación a los voluntarios que no lo presentan es *Ruminococcus*. Como se ha comentado con anterioridad, dicha bacteria se asocia al aumento en el porcentaje de grasas corporal, resistencia a la insulina y agrava el metabolismo de la glucosa. Estudios publicados exponen que *Ruminococcus* es uno de los géneros bacterianos asociado significativamente con la resistencia a la insulina en individuos obesos (Saulnier et al., 2011).

Al igual que *Blautia* y *Ruminococcus*, el género *Erysipelotrichaceae* UCG-003 se ve en mayor abundancia en los voluntarios que presentan SM. El primer estudio que indicó que las especies pertenecientes al género *Erysipelotrichaceae* UCG-003 eran más abundantes en animales obesos inducidos por dieta fue el llevado a cabo por Turnbaugh y colaboradores (Turnbaugh et al., 2008). Estudios posteriores han confirmado la asociación entre género y el perfil lipídico del huésped. Por ejemplo, se ha observado un aumento

de *Erysipelotrichaceae* en ratones con una dieta alta en grasas o patrón dietético occidental. Además, se ha demostrado que la abundancia de *Erysipelotrichaceae* se asocia positivamente con los cambios en la grasa del hígado en mujeres sometidas a dietas en las que se manipularon los niveles de colina (Kaakoush, 2015). La presencia de este género de bacterias en los voluntarios de la presente tesis doctoral podría estar influenciada por el alto consumo de grasas presente en la dieta con patrón occidental que presentaron dichos voluntarios.

En el caso contrario se encuentra el género *Eubacterium eligens* group, el cual está presente en mayor abundancia en el grupo control. *E. eligens* group, es una bacteria productora de butirato que participa en el metabolismo de la fibra alimentaria y otros carbohidratos complejos. Es una bacteria estudiada por sus propiedades antiinflamatorias y sus posibles efectos terapéuticos en afecciones como la enfermedad inflamatoria intestinal y la obesidad (Salonen et al., 2014). Datos científicos han demostrado que *E. eligens* group está presente en mayor abundancia en la MI de individuos delgados en comparación con los obesos, lo que sugiere un papel potencial en la regulación del peso (Kaakoush, 2015; Glibetic, 2022).

Cuando se tiene en cuenta los factores de IMC y la condición de SM, se identifican 7 especies de bacterias con valores estadísticos significativos, *Blautia faecis*, *Blautia massiliensis*, *Dorea formicigenerans*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Parabacteroides merdae*, *Roseburia intestinalis* y *Roseburia inulinivorans*. (Figura 4.22). Las especies que se encontraron en mayor abundancia en los voluntarios obesos con SM fueron *D. formicigenerans*, *B. faecis* y *B. massiliensis*, mientras que *P. merdae* presentó una mayor abundancia con diferencia en los voluntarios obesos sin la condición de síndrome metabólico.



**Figura 4.22.** Diferencias de abundancia de bacterias a nivel de especies entre voluntarios según su índice de masa corporal y síndrome metabólico. SM: síndrome metabólico; NP-GN: normopeso con glucosa normal; OB-No-SM: obeso sin síndrome metabólico; OB-SM: obesos con síndrome metabólico. Se emplea la prueba estadística de Kruskal-Wallis para la determinación de diferencias significativas entre los grupos.

*L. pectinoschiza* es una bacteria Gram negativa capaz de degradar pectina, fibra soluble presente en frutas y verduras. Datos científicos sugieren que esta bacteria puede desempeñar un papel importante en la producción de ácidos grasos de cadena corta, los cuales son beneficiosos para la salud del colon. Aunque se sabe muy poco sobre el papel específico de esta bacteria en el conjunto de la MI humana, un estudio realizado por Wang y colaboradores (2019), encontraron que esta bacteria presentaba valores significativamente bajos en individuos con

SM en comparación con individuos sanos (Wang et al., 2019), resultados que coinciden con los obtenidos en el presente estudio

*R. inulinivorans* es conocida por su capacidad para producir butirato, ácidos grasos de cadena corta que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la salud intestinal (Nie et al., 2021). *R. inulinivorans* es particularmente hábil en la fermentación de la inulina, un tipo de fibra dietética que se encuentra en una variedad de alimentos de origen vegetal como las cebollas, el ajo y las alcachofas. La bibliografía científica expone que la abundancia de esta bacteria en la MI puede verse influida por la dieta, en particular por los alimentos ricos en inulina (Louis et al., 2007).

Estudios publicados ponen en manifiesto una mayor abundancia de *R. inulinivorans* se asocia con una mejora del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en personas con sobrepeso u obesas que presentan una dieta rica en fibra, generando productor de fermentación como el butirato, un ácido graso de cadena corta que ha demostrado tener beneficios antiinflamatorios y metabólicos (Salonen et al., 2014). Lo que sugieren que la *R. inulinivorans* puede desempeñar un papel importante en la promoción de la salud intestinal general y el bienestar metabólico. Tal y como se puede observar en la figura 4.22, los individuos en normopeso mostraron una mayor abundancia de esta especie bacteriana en comparación con los individuos con obesidad (con y sin síndrome metabólico).

*R. hominins*. Al igual que las demás especies del género *Roseburia*, participa en la degradación y fermentación de fibra dietética, produciendo butirato y otros ácidos grasos de cadena corta, que tiene consecuencias fisiológicas en gran medida favorables para el huésped, que van desde la protección contra tumores, hasta la homeostasis de la glucosa y los lípidos (Russell et al., 2013). En la presente tesis doctoral, los voluntarios normopeso son los que presentan una mayor abundancia *R. inulinivorans* y *R. hominins*, seguido por los voluntarios obesos con valores de glucosa normales. Resultados que pueden indicar que en dichos grupos poblacionales hay una mayor producción de butirato.

*D. formicigenerans*, forma parte de la familia de *Lachnospiraceae*, está involucrada en la fermentación de carbohidratos complejos para la producción de butirato y propionato (NIH, 2021). Mediante un estudio transversal entre voluntarios con sobrepeso u obesidad frente a la delgados, *D. formicigenerans* se asoció positivamente con el peso corporal, presentando una mayor abundancia en los voluntarios que se encontraban en sobrepeso u obesidad (Companys et al., 2021). En el presente trabajo esta especie bacteriana se encuentra más abundante en individuos con normopeso y en obesos con SM con lo que no estaría relacionada directamente con el peso corporal, sino que habría que hacer estudios complementarios sobre otros factores influyentes.

Finalmente, a vista de los resultados y la bibliografía existente, es indudable que el género *Blautia* está asociada a los individuos con obesidad y SM, mientras que las especies del género *Roseburia* estarían asociadas a un estado saludables al igual que el género *Lachnospira*. sin embargo, *Parabacteroides merdade* está asociado a la obesidad en ausencia de SM.

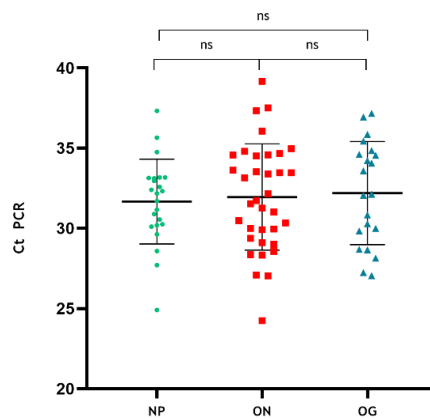
#### 4.7. CUANTIFICACIÓN RELATIVA DEL MICROBIOMA INTESTINAL

Más allá de bacterias, virus y arqueas, la MI es un ecosistema complejo y diverso que alberga también microorganismos pertenecientes al reino de los hongos.

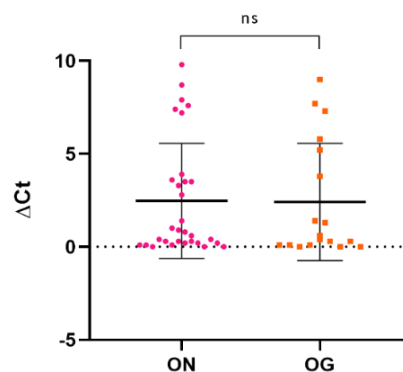
En la presente tesis doctoral se realizó una cuantificación por PCR cuantitativa a tiempo real (apartado 3.7 Material y Métodos) relativa del microbioma intestinal de los 79 voluntarios que cumplieron los criterios de inclusión y donaron sus muestras fecales para el análisis. Los

79 voluntarios, tal y como se cuenta en el apartado correspondiente de Materiales y métodos (3.7) fueron agrupados en 3 grupos. El primero, el grupo control o normopeso ( $n=23$ ). Seguido de los voluntarios con obesidad que presentaron valores de glucosa normales ( $n=35$ ) y por ultimo los participantes obesos que presentaron valores de glucosa alterada ( $n=21$ ).

Los resultados se expresaron como  $\Delta Ct$ , tomando en cuenta los normopesos como grupo control. En las siguientes figuras (4.23 y 4.24) se pueden observar los resultados para los Ct obtenidos para cada conjunto de muestras y los  $\Delta Ct$ . El análisis estadístico no mostro diferencias significativas entre el grupo normopeso, obesos con valores de glucosa normal y obesos con glucosa alterada, indicando que no existirían diferencias en la abundancia del microbioma, coincidiendo con los resultados de  $\alpha$ -diversidad bacteriana y que es necesario llevar a cabo estudios más específicos de secuenciación o de cuantificación de PCR de grupos de hongos más concretos para evaluar posibles diferencias. En un primer estudio exploratorio llevado a cabo con 3 muestras de voluntarios, un normopeso, un obeso con glucosa normal y uno con glucosa alterada por secuenciación MinIon (Oxford, Nanopore Technologies) se observó un aumento de la abundancia de *Candida spp.* en el individuo con obesidad y glucosa alterada.



**Figura 4.23.** Diagrama de cajas para la relación entre el valor de la glucosa en sangre y cuantificación relativa por PCR. NP: normopeso; ON: obesos normoglucémicos; OG: obesos con glucosa alterada. Se empleo test Anova de un factor y test Turkey post hoc para la determinación de diferencias significativas entre los grupos. ns: diferencias significativas no encontradas.



**Figura 4.24.** Diagrama de cajas para la relación entre obesos normoglucémicos y obesos con glucosa alterada y la relación de exposición. ON: obesos normoglucémicos; OG: obesos con glucosa alterada. Se empleo test t para medidas paramétricas para la determinación de diferencias significativas entre los grupos. ns: diferencias significativas no encontradas.



## 5. CONCLUSIONS

Taking into account the importance of preventing chronic diseases that are increasing at an alarming rate in Western Europe, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity, a multifactorial evaluation study was carried out on the adult population of the Autonomous Community of Galicia, with the aim of studying risk factors and finding new predictive biomarkers. The most noteworthy conclusions are:

From the evaluation of the **FINDRISC Scale** it is concluded that:

- The FINDRISC score in 397 volunteers showed a direct relationship with Body Mass Index. In addition, it was observed that a higher score in this test coincided with a higher diagnosis for pre-diabetes and diabetes according to biochemical tests, which validates the usefulness of this test as an initial screening to inform on the risk of developing T2DM in the Galician population.
- A score of 12 points instead of 13 as set by FINDRISC was proposed to mark moderate risk. Biochemical analysis supported this change, given that five volunteers with 12 points were diagnosed with values for pre-diabetes. Therefore, it was demonstrated that the FINDRISC scale in the Galician population could be useful as an indicator of moderate risk with a score of 12 points.

From the evaluation of the **Anthropometric and Biochemical analyses** it is concluded that:

- The anthropometric analysis of 102 volunteers provides evidence that BMI alone is not a good classifier of the obese population. According to this parameter, 48% of the population under study was obese, while the measurement of body fat percentage indicated that 52.0% of the population had measurements corresponding to the category of obesity and finally, the waist/height ratio showed that 88.2% of the population was obese. Therefore, the use of other anthropometric measures to categorise obesity should be reinforced in the health system.
- Analysis of the glycaemic profile revealed that 22.5% of the volunteers had pre-diabetes and 5.8% already had T2DM, but were NOT yet diagnosed, so it would be a good indicator of risk if it were not that it cannot be used routinely, as there are many individuals who do not tolerate this test. When the results of plasma glucose, Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Hb1AC glycosylated haemoglobin analysis were evaluated, it became clear that the diagnosis of T2DM should be made in conjunction or at least in combination with 2 of these tests, since when used individually each of them reveals diagnostic flaws.

- In relation to the lipid profile, it was found that 16.7% of the participants had a normal-high range for the triglyceride parameter; similarly, the levels of total cholesterol and c-LDL in

52.0% and 13.7%, respectively, exceeded the limit considered as "borderline" high. All this indicates that the Galician population is at the same level of risk of suffering from these chronic diseases as the rest of the western European population. Regarding HDL-C, the results indicated that there is an inverse relationship with BMI. However, HDL-C was found to be within the proposed upper limits in 55.8% of women and 38.2% of men who participated in the study. These results may be due to the fact that the diet and/or physical exercise of some Galicians still retains a certain level of protection.

From the evaluation of the **Genetic study** it is concluded that:

- Regarding the population with obesity in normoglycaemic condition, 38 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the 64 investigated showed a positive relationship with these conditions, with the rs9491696 variant of the *RSPO3* gene showing the strongest relationship (odd ratio 10.47).

- Regarding the obese population with altered glucose, 33 SNPs out of 64 showed a positive relationship with these conditions, being the variants rs1443512 of the *HOXC13* gene and rs9491696 of the *RSPO3* gene the ones with the strongest relationship (odd ratio 17.14 and 16.20, respectively). According to the results and taking into account that no genetic analyses of this nature have been published in Galicia, the rs1443512 variants of the *HOXC13* gene and rs9491696 of the *RSPO3* gene can be proposed as possible biomarkers of obesity with altered glucose for this population.

- Taking into account the results of the SNPs that were positively related to obesity and normoglycaemia or impaired glucose, two proposals were developed to generate a risk score. The formula that brought together the odd ratios of the 33 SNPs related to obesity and impaired glucose values showed an area under the curve of 0.83 on the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, values that are statistically significant in clinical utility for biomarkers. Therefore, a risk score for the development of obesity in the Galician population can be generated for the first time.

- When studying the association of obesity-related genes with anthropometric indices (e.g. BMI, waist/hip circumference, % body fat) no clear relationship was found, although a trend can be seen in the data regarding the relationship of BMI and genetics. The overweight or obese status of the volunteers in this case is not only attributable to genetic disposition, but to the combination of this with multiple factors.

- Of the 16 genetic variants analysed involved in T2DM, the SNP rs2237897 of the *KCNQ1* gene and the SNP rs1801282 of *PPARG* are by far the ones with the highest frequency in the risk allele, being the volunteers with obesity and altered glucose values those with the highest allele frequency (100%) for the *KCNQ1* gene. Therefore, these two SNPs could be possible biomarkers for T2DM in the Galician population.

- 56.7% of the volunteers showed moderate risk according to the PATIA group algorithm, among which 15.7% showed values for pre-diabetes in the biochemical tests. Meanwhile, 42.2% of the participants were at high risk, of which 26.3% showed values for pre-diabetes and 15.8% were diagnosed with T2DM according to biochemical tests. This may mean that the genetics of these participants may be influencing the development of the pathology.

From the evaluation of the **Nutritional register** it is concluded that:

- With regard to the nutritional analysis, it is concluded that practically all adult Galician participants do not comply with the recommendations for the Spanish population, moving away from the Atlantic and/or Mediterranean Diet models. There is evidence of a high consumption of protein, fat and low in carbohydrates, low in fibre and with an excessive intake of simple sugars, which contributes to the fact that the current rates of overweight and obesity in the Autonomous Community of Galicia are among the highest in Spain.
- Lipid profile data showed an excessive intake of saturated fatty acids and a low intake of polyunsaturated and monounsaturated fatty acids. These results were, moreover, independent of BMI, with the exception of polyunsaturated fatty acids for which significant differences were found, with greater adequacy in normal-weight individuals. From the nutritional analysis, therefore, overweight and obesity cannot be justified as the sole condition of overweight and obese individuals.
- With regard to micronutrients, Galicians showed full compliance with the RDIs for vitamin B12, vitamin C and phosphorus. For the rest of the micronutrients, the Galician population showed a low adequacy, not reaching the RDI, especially for vitamin E and folic acid. For Na, an intake 3 times higher than the RDI was observed, which indicates the need to promote nutritional education of the Galician adult population.

From the evaluation of the gut **microbiota study**, the following conclusions were drawn:

- Of 14 genera identified with significant differences in abundance, *Blautia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter*, *Eubacterium halii* group and *Ruminococcus gnavreaii* group showed higher abundance among prediabetes volunteers regardless of BMI.
- Six bacterial genera were identified with significant differences in abundance related to BMI and glucose status. The *Lachnospira*, *Roseburia*, *Christensenellaceae* R-7 group and *Eubacterium ventriosum* group showed higher abundance among individuals with BMI corresponding to normal weight. In obese individuals with and without impaired glucose these groups were found to be decreased regardless of glucose level. Among the 6 genera, *Ruminococcus gnavus* group was found to be increased in obese individuals with normal glucose.
- With respect to the analysis carried out taking into account BMI and metabolic syndrome condition, the genus *Blautia* stood out among the 10 genera identified with significant differences in abundance, presenting a significant increase among the population that met these conditions. Meanwhile, the species *Parabacteroides merdae* showed an association with obesity in the absence of metabolic syndrome.
- Analysis of the relative quantification of the intestinal mycobiome in the 79 volunteers revealed no statistically significant differences between the normopese, obese with normal glucose values and obese with altered glucose values, indicating that there would be no differences in mycobiome abundance, coinciding with the results of  $\alpha$ -bacterial diversity. Based on these results, more specific sequencing or quantification studies of specific fungal groups are needed to assess differences in mycobiome abundance.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Abbate R., Mannucci E., Cioni G., Fatini C., Marcucci R. (2012). Diabetes and sex: From pathophysiology to personalized medicine. *Internal and Emergency Medicine*, 7(3), 215–219. <https://doi.org/10.1007/S11739-012-0804-Y>
- Abuqwider J. N., Mauriello G., Altamimi M. (2021). Akkermansia muciniphila, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: A Systematic Review. *Microorganisms* 2021, 9(5), 1098. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9051098>
- Acosta T., Barengo N.C., Arrieta A., Ricaurte C., Tuomilehto J.O. (2018). A demonstration area for type 2 diabetes prevention in Barranquilla and Juan Mina (Colombia): Baseline characteristics of the study participants. *Medicine*, 97(1). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009285>
- American Diabetes Association (ADA) (2010). Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care*, 33; 1: 11 - 61. <https://doi.org/10.2337/DC10-S011>
- American Diabetes Association (ADA) (2021). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *DIABETES CARE*, 44;1: 15–33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- American Diabetes Association (ADA) (2022). Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care*, 45:44-174. <https://doi.org/10.2337/DC22-S010>
- American Diabetes Association (ADA) (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*, 41;1: 13 - 27. <https://doi.org/10.2337/DC18-S002>
- Adak A., Khan M.R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/S00018-018-2943-4>
- Adeghate E., Schattner P., Dunn E. (2006). An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084, 1–29. <https://doi.org/10.1196/ANNALS.1372.029>
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) (2019, September 4). Publicación de Las Opiniones Científicas de EFSA Sobre Ingestas Diarias de Referencia de Sodio y Cloruro. *Ministerio de consumo*. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/noticias\\_y\\_actualizaciones/noticias/2019/sodio.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias/2019/sodio.htm) consultado el 25 de abril del 2023.

- Afshardoost S., Sarhangi N., Afshari M., Aghaei Meybodi H. R., Hasanzad M. (2019). The influence of a genetic variant in the KCNQ1 gene on type 2 diabetes mellitus development. *Gene Reports*, 17, 100529. <https://doi.org/10.1016/J.GENREP.2019.100529>
- Afshin A., Sur P.J., Fay K.A., Cornaby L., Ferrara G., Salama J. S., Mullany E.C., Abate, K. H., Abbafati C., Abebe Z., Afarideh M., Aggarwal A., Agrawal S., Akinyemiju T., Alahdab F., Bacha U., Bachman V. F., Badali H., Badawi A., Murray C.J.L. (2019). Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 393(10184), 1958–1972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
- Agostoni C., Bresson J.-L., Fairweather-Tait S., Flynn A., Golly I., Korhonen H., Lagiou P., Løvik M., Marchelli R., Martin A., Moseley B., Neuhäuser-Berthold M., Przyrembel H., Salminen S., Sanz Y., Strain S., Strobel S., Tetens I., Tomé D., Member Silvia Valtueña Martínez, staff. (2010). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal*, 8(3), 1462. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2010.1462>
- Ahmad O. S., Morris J. A., Mujammami M., Forgetta V., Leong A., Li R., Turgeon M., Greenwood C.M.T., Thanassoulis G., Meigs J. B., Sladek R., Richards J.B. (2015). A Mendelian randomization study of the effect of type-2 diabetes on coronary heart disease. *Nature Communications* 2015, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms8060>
- Allison M.B., Myers M.G. (2014). 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. *The Journal of Endocrinology*, 223(1), T25–T35. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0404>
- Álvarez Escudero, E., & Sánchez González P. (2006). La fibra dietética. *Nutrición Hospitalaria*, 21(2). [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112006000500007](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500007)
- Álvarez J., Fernández Real J. M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J. M., Saenz de Pipaon M., Sanz Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519–535. <https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2021.01.009>
- Amanat, S., Ghahri, S., Dianatinasab, A., Fararouei, M., & Dianatinasab, M. (2020). Exercise and Type 2 Diabetes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1228, 91–105. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1\\_6/COVER](https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_6/COVER)
- Ampudia-Blasco F. J. (2003). Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 50(7), 274–279. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(03\)74538-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(03)74538-0)
- Andersson A. F., Lindberg M., Jakobsson H., Bäckhed F., Nyrén P., Engstrand L. (2008). Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLOS ONE*, 3(7), e2836. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0002836>
- Andreeva-Gateva P. A., Konsulova P., Orbetzova M., Georgieva-Nikolova R., Tafradjiiska-Hadjiolova R., Angelova V., Voynikov Y., Nikolova I., Simova I. (2016). Differentiation of obese patients at moderate or higher Findrisc score based on their atherogenic index.

- Postgraduate Medicine*, 128(8), 790–796.  
<https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1240590>
- Anoop S., Jebasingh K.F., Philip D. M., Kurian M. E., Mohan V., Finney G., Thomas N. (2021). The waist-height ratio is a potential anthropometric index of insulin resistance: Observations based on oral glucose tolerance test in lean, normo-glycaemic, Asian Indian males from Southern India. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 11, 100762. <https://doi.org/10.1016/J.CEGH.2021.100762>
- Apodaca-Torrez F.R., Triviño T., Lobo E.J., Goldenberg A., Benvenuto M.R., Ardeng, J.C. (2006). Insulinoma de páncreas. *Cirugía Española*, 80(1), 3–8. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(06\)70908-3](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(06)70908-3)
- Aranceta J., Serra Majem L. (2011). Objetivos Nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, 17(4), 178–199. [www.nutricioncomunitaria.org](http://www.nutricioncomunitaria.org)
- Armstrong L.E., & Johnson E.C. (2018). Water Intake, Water Balance, and the Elusive Daily Water Requirement. *Nutrients*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/NU10121928>
- Arroyo P., Leire U., Bergera M., Rodríguez P., Teresa A., Gaspar V., Moreno E.R., Manuel J., Torres Á., Moreiras G.V. (2018). *Frutas y hortalizas: nutrición y salud en la España del S. XXI*.
- Asghar A., Firasat S., Afshan K., Naz S. (2023). Association of CDKAL1 gene polymorphism (rs10946398) with gestational diabetes mellitus in Pakistani population. *Molecular Biology Reports*, 50, 57-64. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08011-x>
- Asociación Médica Mundial. (2017). *Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association*. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> Consultado el 21 de marzo del 2021.
- Aumann Aso, J., Lanzguerrero González, S., Velasco Matus, W., & Domínguez Espinosa, A. (2017). necesidades de aprobación social y recursos para el desarrollo en adolescentes mexicanos. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 22(2), 204–211. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=29255774007>
- Aune D., Giovannucci E., Boffetta P., Fadnes L.T., Keum N.N., Norat T., Greenwood D. C., Riboli E., Vatten L.J., Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 1029–1056. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYW319>
- Azaïs-Braesco V., Sluik D., Maillot M., Kok F., Moreno L. (2017). Una revisión de la ingesta de azúcar total y agregado y las fuentes dietéticas en Europa. *Nutrition Journal*, 16(1), 6.

- Baioumi A.Y. A. (2019). Comparing Measures of Obesity: Waist Circumference, Waist-Hip, and Waist-Height Ratios. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*, (pp. 29–40.) <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816093-0.00003-3>
- Bandyk D.F. (2018). The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Vascular Surgery*, 31(2–4), 43–48. <https://doi.org/10.1053/J.SEMVASCSURG.2019.02.001>
- Bankura B., Pattanayak A. K., Ghosh S., Guria S., Sinha A., Das M. (2022). Implication of KCNJ11 and TCF7L2 gene variants for the predisposition of type 2 diabetes mellitus in West Bengal, India. *Diabetes Epidemiology and Management*, 6, 100066. <https://doi.org/10.1016/J.DEMAN.2022.100066>
- Barber T. M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M. O. (2020). The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*, 12(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/NU12103209>
- Barragán A.M.R., Altamirano S.V.H., Murguía M.A.S., Tamayo, M.T. (2015). Hábitos de alimentación de pacientes con obesidad severa. *Nutrición Hospitalaria*, 31(2), 672–681. <https://doi.org/10.3305/NH.2015.31.2.7692>
- Cunha M.C., Zanetti M. L., Hass V. J. (2008). Sleep quality in type 2 diabetics. *Rev Lat Am Enfermagem*. 16(5), 850-5. doi: 10.1590/s0104-11692008000500009. PMID: 19061021.
- Benítez-Páez A., Gómez del Pugar E. M., López-Almela I., Moya-Pérez Á., Codoñer-Franch P., Sanz Y. (2020). Depletion of Blautia Species in the Microbiota of Obese Children Relates to Intestinal Inflammation and Metabolic Phenotype Worsening. *MSystems*, 5(2). [https://doi.org/10.1128/MSYSTEMS.00857-19/SUPPL\\_FILE/REVIEWER-COMMENTS.PDF](https://doi.org/10.1128/MSYSTEMS.00857-19/SUPPL_FILE/REVIEWER-COMMENTS.PDF)
- Berndt S. I., Gustafsson S., Mägi R., Ganna A., Wheeler E., Feitosa M.F., Justice A.E., Monda K. L., Croteau-Chonka D.C., Day F.R., Esko T., Fall T., Ferreira T., Gentilini, D., Jackson A.U., Luan J., Randall J. C., Vedantam S., Willer C. J., Ingelsson E. (2013). Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nature Genetics*, 45(5), 501–512. <https://doi.org/10.1038/NG.2606>
- Berumen J., Orozco L., Betancourt-Cravioto M., Gallardo H., Zulueta M., Mendizabal L., Simon L., Benuto R. E., Ramírez-Campos E., Marin M., Juárez E., García-Ortiz H., Martínez-Hernández A., Venegas-Vega C., Peralta-Romero J., Cruz M., Tapia-Conyer R. (2019). Influence of obesity, parental history of diabetes, and genes in type 2 diabetes: A case-control study. *Scientific Reports 2019*, 9(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39145-x>
- Besirli C. G., Zheng Q.D., Reed D.M., Zacks, D.N. (2012). ERK-Mediated Activation of Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2 (Faim2) Prevents Apoptosis of 661W Cells in a Model of Detachment-Induced Photoreceptor Cell Death. *PLOS ONE*, 7(9), e46664. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0046664>

- Biagi E., Franceschi C., Rampelli S., Severgnini M., Ostan R., Turroni S., Consolandi C., Quercia S., Scurti M., Monti D., Capri M., Brigidi P., Candela M. (2016). Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Current Biology: CB*, 26(11), 1480–1485. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2016.04.016>
- Biagi E., Rampelli S., Turroni S., Quercia S., Candela M., Brigidi P. (2017). The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mechanisms of Ageing and Development*, 165(Pt B), 180–184. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2016.12.013>
- Bisanz J.E., Upadhyay V., Turnbaugh J.A., Ly K., & Turnbaugh P. J. (2019). Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell Host & Microbe*, 26(2), 265-272.e4. <https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2019.06.013>
- Bjørkhaug L., Sagen J. V., Søvik O., Molven A., Njølstad P.R. (2003). *Hepatocyte Nuclear Factor-1 Gene Mutations and Diabetes in Norway*. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020945>
- Blasco M., Ascaso J.F. (2019). Control del perfil lipídico global. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 31, 34–41. <https://doi.org/10.1016/J.ARTERI.2019.10.002>
- Blonde L., Umpierrez G.E., Sethu Reddy S., McGill J.B., Berga S.L., Bush M., Chandrasekaran S., DeFronzo R.A., Einhorn D., Galindo R.J., Gardner T.W., Garg R., Timothy Garvey W., Hirsch I.B., Hurley D.L., Izuora K., Kosiborod M., Olson D., Patel S.B., Weber S.L. (2022). Clinical Practice Guidelines American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan 2022 Update. *Endocrine Practice*, 28(1), 1-71. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. (2018). Boletín Oficial del Estado. BOE-A-2018-16673 <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2018-16673>
- Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte, J.A. (2021). Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *International Journal of Sports Medicine*, 42(3), 199–214. <https://doi.org/10.1055/A-1263-0898>
- Bravo-Ruiz I., Medina M. Á., Martínez-Poveda B. (2021). From Food to Genes: Transcriptional Regulation of Metabolism by Lipids and Carbohydrates. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/NU13051513>
- Brouns F. (2018). Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *European Journal of Nutrition*, 57(4), 1301–1312. <https://doi.org/10.1007/S00394-018-1636-Y>
- Buendia Godoy R.G., Zambrano M.E., Gamez D., Giraldo L., Morales A., Alejo A., Velandia S., Mendoza, S. (2017). PERIMETRO DE CINTURA AUMENTADO Y RIESGO DE DIABETES. *Acta Médica Colombiana*, 41(3). <https://doi.org/10.36104/AMC.2016.695>

- Burgdorf K.S., Gjesing A.P., Grarup N., Justesen J.M., Sandholt C.H., Witte D.R., Jørgensen T., Madsbad S., Hansen T., Pedersen O. (2012). Association studies of novel obesity-related gene variants with quantitative metabolic phenotypes in a population-based sample of 6,039 Danish individuals. *Diabetologia*, 55(1), 105–113. <https://doi.org/10.1007/S00125-011-2320-4/FIGURES/3>
- Cabezas-Cerrato J., Araujo D. (2003). Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio in vivo en humanos | *Endocrinología y Nutrición*. 50(12), 396–406. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-resistencia-accion-insulina-evolucion-historica-13054738>
- Cai T.T., Ye X.L., Yong H.J., Song B., Zheng X.L., Cui B.T., Zhang F.M., Lu Y.B., Miao H., Ding D.F. (2018). Fecal microbiota transplantation relieve painful diabetic neuropathy: A case report. *Medicine*, 97(50). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013543>
- Calderón García A., Alaminos-Torres A., Pedrero Tomé R., Prado Martínez C., Martínez Álvarez J.R., Marín A.V., López Ejeda N., Marrodán Serrano M.D. (2023). Genetic risk score for common obesity and anthropometry in Spanish schoolchildren. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 70(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/J.ENDINU.2022.09.007>
- Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., Han A.W., Johnson A.J.A., Holmes S.P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature methods*, 13(7), 581–583. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3869>
- Campos Muñiz C., León-García P.E., Serrato Diaz A., Hernández-Pérez E. (2023). Predicción de diabetes mellitus basada en el índice triglicéridos y glucosa. *Medicina Clínica*, 160(6), 231–236. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2022.07.003>
- Cao Q., Yu S., Xiong W., Li Y., Li H., Li J., Li F. (2018). Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97(30). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011639>
- Carmena R. (2008). Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Española de Cardiología*, 8(C), 19C–26C. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(08\)73551-9](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(08)73551-9)
- Carmena R., Duriez P., Fruchart J.C. (2004). Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*, 109;23(1). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44>
- Carrillo Fernández L., Dalmau Serra J., Martínez Álvarez J.R., Solà Alberich R., & Pérez Jiménez F. (2011). Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Atención Primaria*, 43(3), 157.e1–157.e16. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2010.12.003>
- Castaner O., Goday A., Park Y. M., Lee S. H., Magkos F., Shioh S. A.T., Schröder H. (2018). The gut microbiome profile in obesity: A systematic review. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 4095789 <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
- Castrejón V., Carbó R., Martínez M. (2007). Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa LA GLUCOSA. *Rev Educ Bioquímica*, 26(2), 49–57.

- Cataldi S., Costa V., Ciccodicola A., Aprile. M. (2021). PPAR $\gamma$  and Diabetes: Beyond the Genome and Towards Personalized Medicine. *Curr Diab Rep*, 18, 72. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11892-021-01385-5>
- Cavadas C., Avelaira C., Sousa G., Velloso L. (2016). The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus—from obesity to ageing. *Nature.Com*, 723–733. <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.107>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (2022). *Estigma por la diabetes: reconózcalo y redúzcalo*. Disponible en: [https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/features/diabetes\\_stigma.html](https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/resources/features/diabetes_stigma.html). Consultado el 10 de mayo del 2022.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (2017). *La diabetes gestacional*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/gestational.html>. Consultado el 3 de abril del 2022
- Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica (IENVA) (2018). Calculadora de Dietas - Calibración de Dietas. Disponible en: [https://calcdieta.ienva.org/tu\\_menu.php](https://calcdieta.ienva.org/tu_menu.php) Consultado el 14 de marzo de 2020.
- Cecil J. E., Tavendale R., Watt P., Hetherington M.M., Palmer C.N. (2008). An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. *New England Journal of Medicine*, 359(24), 2558–2566. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0803839>
- Cervantes-Villagrana R., Presno-Berna J. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 21(3), 98–106. [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
- Chakaroun R.M., Massier L., Kovacs, P. (2020). Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients*, 12(4). 1082. <https://doi.org/10.3390/NU12041082>
- Chambers J.C., Elliott P., Zabaneh D., Zhang W., Li Y., Froguel P., Balding D., Scott J., Kooner J.S. (2008). Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nature Genetics*, 40(6), 716–718. <https://doi.org/10.1038/NG.156>
- Chandel, N.S. (2021). Carbohydrate Metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4;13(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568>
- Chassaing B., Koren O., Goodrich J. K., Poole A. C., Srinivasan S., Ley R.E., Gewirtz A.T. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519(7541), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A., Hernández-Quiroz F., Ramírez-Del-Alto S., García-Mena J., Hernández-Guerrero C. (2019). Gut Microbiota and Predicted Metabolic Pathways in a Sample of Mexican Women Affected by Obesity and Obesity

Plus Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS20020438>

Cheng S., Munukka E., Wiklund P., Pekkala S., Völgyi E., Xu L., Cheng S., Lyytikäinen A., Marjomäki V., Alen M., Vaahtovuori J., & Keinänen-Kiukaanniemi S. (2012). Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(5), 1082–1087. <https://doi.org/10.1038/OBY.2012.8>

Chiva-blanch G., Badimon L. (2019). Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/NU12010108>

Christensen A.A., Gannon M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 19(9), 81. <https://doi.org/10.1007/S11892-019-1196-4>

Clarke S. F., Murphy E. F., O’Sullivan O., Lucey A. J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O’Reilly M., Jeffery I. B., Wood-Martin R., Kerins D. M., Quigley E., Ross R. P., O’Toole P. W., Molloy M.G., Falvey E., Shanahan F., & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913–1920. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2013-306541>

Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J. E., Riddell M.C., Dunstan D.W., Dempsey P.C., Horton E. S., Castorino K., Tate D.F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/DC16-1728>

Cole J.B., Florez, J.C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews. Nephrology*, 16(7), 377–390. <https://doi.org/10.1038/S41581-020-0278-5>

Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. (2010). Effect of mother’s weight on infant’s microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), 1023–1030. <https://doi.org/10.3945/AJCN.2010.29877>

Collese T.S., Nascimento-Ferreira M.V., de Moraes A.C.F., Rendo-Urteaga T., Bel-Serrat S., Moreno L.A., Carvalho H.B. (2017). Role of fruits and vegetables in adolescent cardiovascular health: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 75(5), 339–349. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUX002>

Companys J., Gosalbes M. J., Pla-Pagà L., Calderón-Pérez L., Llauredó E., Pedret A., Valls R. M., Jiménez-Hernández N., Sandoval-Ramírez B.A., Del Bas J. M., Caimari A., Rubió L., Solà R. (2021). Gut microbiota profile and its association with clinical variables and dietary intake in overweight/obese and lean subjects: A cross-sectional study. *Nutrients*, 13(6), 2032. <https://doi.org/10.3390/NU13062032/S1>

Comunidad de Madrid. (2022, November 14). *La Comunidad de Madrid realizó seguimiento en 2021 a más de 400.000 pacientes con diabetes en los centros de salud de la región.* Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2022/11/14/comunidad-madrid->

realizo-seguimiento-2021-400000-pacientes-diabetes-centros-salud-region Consultado el 16 de noviembre del 2022

- Contreras Zambrano M.A. (2008). Disfunción beta pancreática. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 6(3), 1–5. Recuperado de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102008000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102008000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Corella D., Coltell O., Ordovás J. M. (2016). Genetics and epigenetics of obesity. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82, 129–136.
- Corella D., Sorlí, J. v., González, J.I., Ortega C., Fitó M., Bulló M., Martínez-González M.A., Ros E., Arós F., Lapetra J., Gómez-Gracia E., Serra-Majem L., Ruiz-Gutierrez V., Fiol M., Coltell O., Vinyoles E., Pintó X., Martí A., Saiz C., Estruch R. (2014). Novel association of the obesity risk-allele near Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2 (FAIM2) gene with heart rate and study of its effects on myocardial infarction in diabetic participants of the PREDIMED trial. *Cardiovascular Diabetology*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-5/FIGURES/2>
- Corrales-Santander H., Manzur-Jattin F., Pacheco-Ayos C, Ardila-Saenz A., Pájaro N., Aparicio-Marenco, D. (2018). Enfermedad Coronaria en el Paciente con Diabetes Mellitus tipo 2. *IMedPub Journals*, 14(27). <https://doi.org/doi: 10.3823/1389>
- Costa B., Cabré J.J., Martín F. (2003). Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg? *Aten Primaria*, 31(7), 436–445. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-sindrome-metabolico-resistencia-insulina-diabetes--13046946>
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 7;41(2):255-323. <https://doi: 10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Crespo-Salgado J.J., Delgado-Martín J. L., Blanco-Iglesias O., Aldecoa-Landesa, S. (2015). Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria. *Atención Primaria*, 47(3), 175–183. <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2014.09.004>
- Croci S., D’apolito L. I., Gasperi V., Catani M.V., Savini I. (2021). Dietary Strategies for Management of Metabolic Syndrome: Role of Gut Microbiota Metabolites. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 1389, 13(5), 1389. <https://doi.org/10.3390/NU13051389>
- Crost E.H., Coletto E., Bell A., Juge N. (2023). Ruminococcus gnavus: friend or foe for human health. *FEMS Microbiology Reviews*, 47(2), 1–23. <https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUAD014>

- Cuevas M., A., & Alonso K, R. (2016). Dislipidemia diabética. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 152–159. <https://doi.org/10.1016/J.RMCLC.2016.04.004>
- Da Silva, A.A., Do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. (2020). Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(5), 671–682. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2020.02.066>
- Dabke K., Hendrick G., Devkota S. (2019). The gut microbiome and metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4050–4057. <https://doi.org/10.1172/JCI129194>
- Damms-Machado A., Mitra S., Schollenberger A. E., Kramer K. M., Meile T., Königsrainer A., Huson D. H., Bischoff S.C. (2015). Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/806248>
- Dao M.C., Everard A., Aron-Wisnewsky J., Sokolovska N., Prifti E., Verger E.O., Kayser B.D., Levenez F., Chilloux J., Hoyles L., Dumas M.E., Rizkalla S.W., Doré J., Cani P.D., Clément K., Le Mouhaër S., Cotillard A., Kennedy S.P., Pons N., Lepage P. (2016). Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426–436. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2014-308778>
- David, L.A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B., Button J. E., Wolfe B. E., Ling A. V., Devlin A. S., Varma Y., Fischbach M. A., Biddinger S. B., Dutton R. J., Turnbaugh P. J. (2013a). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. (2006). The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.2337/DC05-2228>
- Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A., Green J., Maruthur N.M., Rosas S. E., Del Prato S., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tankova T., Tsapas A., Buse, J. B. (2022). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 45(11), 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/DCI22-0034>
- De Araújo T. M., Velloso L. A. (2020). Hypothalamic IRX3: A New Player in the Development of Obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(5), 368–377. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2020.01.002>
- De La Hera J.M., García-Ruiz J. M., Delgado, E. (2015). Diabetes y cribado de enfermedad coronaria: ¿dónde centramos el esfuerzo? *Revista Española de Cardiología*, 68(10), 830–833. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2015.05.015>

- De Luis D.A., Izaola O., Primo D., Aller R. (2019). Influencia de la variante rs670 del gen APOA1 en la respuesta HDL sérica a una dieta hipocalórica enriquecida con grasas poliinsaturadas frente a una enriquecida con grasas monoinsaturadas. *Nutrición Hospitalaria*, 36(6), 1288–1295. <https://doi.org/10.20960/nh.02390>
- De Rezende L.F., Rey-López J.P., Matsudo V. K., Luiz O.D.C. (2014). Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-333>
- De'marziani G., Elbert A. E. (2018). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica glycated hemoglobin (hba1c). *Rev Nefrol Dial Traspl*, 38(1), 65–83.
- Deng X., Su R., Stanford S., Chen J. (2018). Critical Enzymatic Functions of FTO in Obesity and Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 396. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00396/XML/NLM>
- Di Tommaso N., Gasbarrini A., Ponziani F. R. (2021). Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23). <https://doi.org/10.3390/IJERPH182312836>
- Díaz Hernández D. P., Carlos L., Herrera B. (2002). ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *IATREIA, Rev Med Univ de Antioquia*, 15(3), 179–189.
- Dominguez-Lara S.A. (2018). El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educación Médica*, 19(1), 65–66. <https://doi.org/10.1016/J.EDUMED.2017.01.008>
- Donath M. Y., & Shoelson S. E. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98–107. <https://doi.org/10.1038/NRI2925>
- Dong J.Y., Zhang Z.L., Wang P.Y., Qin L. Q. (2013). Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 110(5), 781–789. <https://doi.org/10.1017/S0007114513002055>
- Doria A., Patti M.E., Kahn C.R. (2008). The Emerging Genetic Architecture of Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 8(3), 186–200. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2008.08.006>
- Du R., Li M., Wang X., Wang S., Li S., Tian H., Wu Y., Zhang C. (2020). LDL-C/HDL-C ratio associated with carotid intima-media thickness and carotid plaques in male but not female patients with type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 511, 215–220. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2020.10.014>
- Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I., Saxena R., Soranzo N., Jackson A.U., Wheeler E., Glazer N.L., Bouatia-Naji N., Gloyn A.L., Lindgren C.M., Mägi R., Morris A.P., Randall J., Johnson T., Elliott P., Rybin D., Thorleifsson G., Steinthorsdottir, V., Barroso I. (2010). New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature Genetics* 2010 42:2, 42(2), 105–116. <https://doi.org/10.1038/ng.520>

- Duvivier B.M., Schaper N. C., Hesselink M. K., van Kan L., Stienen N., Winkens B., Koster A., Savelberg H.C. M. (2017). Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60(3), 490–498. <https://doi.org/10.1007/S00125-016-4161-7>
- Europeana Food Safety Authority (EFSA) (2017). Dietary Reference Values for nutrients Summary report. *EFSA Supporting Publications*, 14(12). <https://doi.org/10.2903/SP.EFSA.2017.E15121>
- Europeana Food Safety Authority (EFSA) (2019). Dietary Reference Values for de E.U. Disponible en: <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm> Consultado el 21 de junio del 2021.
- Eid N., Enani S., Walton G., Corona G., Costabile A., Gibson G., Rowland I., Spencer J. P.E. (2014). The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *Journal of Nutritional Science*, 3. <https://doi.org/10.1017/JNS.2014.16>
- El progreso. (2022, September 22). Más de 90.000 gallegos afectados por diabetes aún no tienen diagnóstico. *El Progreso* on line). Disponible en: <https://www.elprogreso.es/articulo/sociedad/mas-90000-gallegos-afectados-diabetes-aun-tienen-diagnostico/202209222314101602222.html> Consultado el 16 de enero del 2023.
- Evans C., Curtis J., Antonio J. (2022). FTO and Anthropometrics: The Role of Modifiable Factors. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 7(4), 90. <https://doi.org/10.3390/JFMK7040090>
- Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A., Murray C.J.L. (2004). Comparative Quantification of Health Risks. Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors Vol 1. Ginebra- Suiza: *Organización Mundial de la Salud*. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42792/9241580348\\_eng\\_Volume1.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42792/9241580348_eng_Volume1.pdf?sequence=1)
- Fahed G., Aoun L., Zerdan M. B. Allam S., Zerdan M.B., Bouferraa Y., Assi H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS23020786>
- Fan, Y., Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- Fall T, Ingelsson E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 382(1):740-757. <https://doi: 10.1016/j.mce.2012.08.018>.
- Farooqi I.S. (2011). Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, 41(4), 451–455. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2362.2010.02468.X>

- Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. (2020) Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 18(2), 117-124. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>. PMID: 31057114.
- Federación Española de Diabetes (FEDE) (2021). Informe sobre el impacto económico de la diabetes tipo 2 en España. Disponible en: <https://fedesp.es/wp-content/uploads/2021/09/informe-impacto-economico.pdf> Consultado el 3 de mayo del 2023.
- Federación Española de Diabetes FEDE. (s.f.). Hiperglucemia. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/complicaciones/hiperglucemia/> Consultada el 5 abril de 2023,
- Federación Internacional de Diabetes (FID) (2019). *Atlas de la diabetes de la FID (9a ed)*. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes.
- Federación Internacional de Diabetes (FID) (2000). *Atlas de la diabetes de la FID (1ra ed)*. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes.
- Federación Internacional de Diabetes (FID) (2021). *Atlas de la diabetes de la FID (10a ed)*. Bruselas, Bélgica: Federación Internacional de Diabetes.
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele, R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watt G.F., Borén J., Fazio S., Horton J. D., Masana L., Nicholls S. J., Nordestgaard B.G., Van De Sluis B., Taskinen M.R., Catapano, A.L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHX144>
- Ferro A. (2022, November 9). El Colexio de Podólogos de Galicia da importancia a la prevención en la diabetes. *El Correo Gallego* (on line). Disponible en: <https://www.elcorreogallego.es/tendencias/el-colexio-de-podologos-de-galicia-da-importancia-a-la-prevencion-en-la-diabetes-AE12529548>. Consultado el 4 de noviembre del 2022.
- Festi D., Schiumerini R., Eusebi L. H., Marasco G., Taddia M., Colecchia A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(43), 16079. <https://doi.org/10.3748/WJG.V20.I43.16079>
- Forouhi N.G., Misra A., Mohan V., Taylor R., Yancy W. (2018). Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K2234>
- Forbes GB. (2012) Human body composition: growth, aging, nutrition, and activity. New York: Springer – Verlag. Pag. 343
- Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R.B., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L. W., Barrett J. C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., McCarthy M.I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to

childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889–894.  
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1141634>

Freeman A.M., Pennings N. (2022). Insulin Resistance. *StatPearls*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>

Fu L.W., Zhang M.X., Gao L.W., Mi, J. (2016). Association between SEC16B polymorphisms and body mass index variation or risk of obesity: a Meta-analysis. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 37(9), 1288–1295.  
<https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.0254-6450.2016.09.021>

Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciñana M, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, Freijo M, García-Pastor A, Gomis M, Gómez Choco M, López-Cancio E, Martínez Sánchez P, Morales A, Palacio-Portilla EJ, Rodríguez-Yáñez M, Roquer J, Segura T, Serena J, Vivancos-Mora J., Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. (2021). Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Diseases Study Group, Spanish Society of Neurology. *Neurologia* 36(4):305-323.  
<https://doi:10.1016/j.nrl.2020.04.030>.

Fundación española del corazón. (2022). Colesterol y riesgo cardiovascular. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/colesterol.html> consultada el 4 de febrero del 2023.

Galtier, F. (2010). Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & Metabolism*, 36:6(2);628–651. <https://doi.org/10.1016/J.DIABET.2010.11.014>

García Casilimas G.A., Martin D.A., Martínez M.A., Merchán C.R., Mayorga C.A., Barragán A.F. (2017). Pathophysiology of hypertension secondary to obesity. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 87(4), 336–344. <https://doi.org/10.1016/J.ACMX.2017.02.001>

García S.M., Fantuzzi G., Angelini J. M., Bourgeois M.J., Elgart J.F., Etchegoyen G., Giampieri C., González L., Kronsbein P., Martínez C., Martínez J. G., Prestes M., Ré, M., Ricart A.O., Ricart J. P.A., Gagliardino J.J. (2018). Ingesta alimentaria en la población adulta de dos ciudades de la provincia de Buenos Aires: su adecuación a las recomendaciones nutricionales. *Actualización En Nutrición*, 19, no. 2. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/73649>

García-García-de-Paredes A., Rodríguez-de-Santiago E., Aguilera-Castro L., Ferre-Aracil C., López-Sanromán A. (2015). Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterología y Hepatología*, 38(3), 123–134. <https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2014.07.010>

Garmaeva S., Sinha T., Kurilshikov A., Fu J., Wijmenga C., Zhernakova A. (2019). Studying the gut virome in the metagenomic era: challenges and perspectives. *BMC Biology*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S12915-019-0704-Y>

Gentile, C.L., Weir, T.L. (2018). The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science (New York, N.Y.)*, 362(6416), 776–780.  
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAU5812>

- Ghai M. (2020). Epigenetics and Chronic Inflammation: Role in Early Detection of Type 2 Diabetes. *Obesity and Diabetes*, (pp. 237–247). [https://doi.org/10.1007/978-3-030-53370-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-53370-0_18)
- Ghosh T. S., Shanahan F., O’Toole P. W. (2022). The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(9), 565–584. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x>
- Glibetic M. (2022). Comprehensive gut microbiota. *Elsevier* (en línea). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com:5070/referencework/9780128220368/comprehensive-gut-microbiota>. Consultado el 6 de mayo 2023.
- Glovaci D., Fan W., Wong N.D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*, 21(4). <https://doi.org/10.1007/S11886-019-1107-Y>
- Golden S. H., Yajnik C., Phatak S., Hanson R. L., Knowler W. C. (2019). Racial/ethnic differences in the burden of type 2 diabetes over the life course: a focus on the USA and India. *Diabetologia*, 62(10), 1751–1760. <https://doi.org/10.1007/S00125-019-4968-0>
- Gómez Ayala A. E. (2007). Nutrigenómica y nutrigenética. *Offarm*, 26(4), 78–85. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-nutrigenomica-nutrigenetica-13101543>
- Goni L, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA. (2014). Single-nucleotide polymorphisms and DNA methylation markers associated with central obesity and regulation of body weight. *Nutr Rev*. 72(11):673-690. <https://doi: 10.1111/nure.12143>.
- González Jiménez, E. (2011). Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinología y Nutrición*, 58(9), 492–496. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2011.06.004>
- González-González J.G., Violante-Cumpa J.R., Zambrano-Lucio M., Burciaga-Jimenez E., Castillo-Morales P.L., Garcia-Campa M., Solis R.C., González-Colmenero A.D., & Rodríguez-Gutiérrez, R. (2022). HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, 29(6), 547–564. <https://doi.org/10.1007/S40292-022-00542-5/TABLES/3>
- González-Sánchez S., Deprado-Lacueva C., Salido-Valencia V., Castelló-Alonso M., Gibrat-Pineda M., Mata-Cases M. (2010). La aplicación de la HbA1c como único criterio podría retrasar el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2. *Avances En Diabetología*, 26(6), 419–423. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)66007-3](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)66007-3)
- Gordon B.A., Benson A.C., Bird S.R., Fraser S.F. (2009). Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(2), 157–175. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2008.11.024>
- Gradisteanu Pircalabioru G., Chifiriuc M. C., Picu A., Petcu L. M., Trandafir M., Savu O. (2022). Snapshot into the Type-2-Diabetes-Associated Microbiome of a Romanian

- Cohort. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15023. <https://doi.org/10.3390/IJMS232315023/S1>
- Grundy S.M. (2012). Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7), 635–643. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.08.080>
- Grundy, S.M., Stone N J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D.E., Goldberg R., Heidenreich P. A., Hlatky M.A., Jones D.W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C. ., Orringer, C.E., Peralta C.A., Yeboah J. (2019). Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24), 3168–3209. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.11.002>
- Guananga Díaz N.I., Guananga Díaz F.R., García Ríos C.A., Guerrero Rivera A.W. (2020). Automatización del diagnóstico de índice de masa corporal (IMC) y sus factores de riesgo para la salud. Evaluación antropométrica en universitarios. *ConcienciaDigital*, 3(3.1). <https://doi.org/10.33262/concienciadigital.v3i3.1.1380>
- Guardiola M., Cofán M., de Castro-Oros I., Cenarro A., Plana,N., Talmud P.J., Masana L., Ros E., Civeira F., Ribalta J. (2015). APOA5 variants predispose hyperlipidemic patients to atherogenic dyslipidemia and subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 240(1), 98–104. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2015.03.008>
- Guariguata L., Linnenkamp U., Beagley J., Whiting D.R., Cho N.H. (2014). Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2): 176 - 185. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2013.11.003>
- Guthrie R.A., Guthrie D. W. (2004). Pathophysiology of diabetes mellitus. *Critical Care Nursing Quarterly*, 27(2), 113–125. <https://doi.org/10.1097/00002727-200404000-00003>
- Gutierrez-Aguilar R., Thompson A., Marchand N., Dumont P., Woods S. C., de Launoit Y., Seeley R.J., Ulrich-Lai Y. M. (2015). The obesity-associated transcription factor ETV5 modulates circulating glucocorticoids. *Physiology & Behavior*, 150, 38–42. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2015.03.027>
- He F.J., Li J., Macgregor G.A. (2013). Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4). [https://doi.org/10.1002/14651858.CD004937.PUB2/MEDIA/CDSR/CD004937/IMAGE\\_N/NCD004937-CMP-002-08.PNG](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004937.PUB2/MEDIA/CDSR/CD004937/IMAGE_N/NCD004937-CMP-002-08.PNG)
- Heid I.M., Jackson A.U., Randall J.C., Winkler T.W., Qi L., Ssteinthorsdottir V., Tthorleifsson G., Zillikens C., Sspeliotos E. K., Mägi R., Workalemahu T., White C., Bouatia-Naji N., Harris T. B., Berndt S. I., Ingelsson E., Willer C. J., Weedon M. N., Luan J., Lindgren C. (2010). Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nature Genetics*, 42(11), 949. <https://doi.org/10.1038/NG.685>

- Hernández Yero A., Tuero Iglesias Á., Vargas González D. (2011). Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(2), 69–77. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532011000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Hervert-Hernández D. (2021). Microbiota intestinal y fibra de cereales: evidencia y recomendaciones prácticas. *Nutrición Hospitalaria*, 38(SPE2), 13–16. <https://doi.org/10.20960/NH.3790>
- Hildebrandt M.A., Hoffmann C., Sherrill-Mix S.A., Keilbaugh S.A., Hamady M., Chen Y.Y., Knight R., Ahima R.S., Bushman F., & Wu G.D. (2009). High Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2009.08.042>
- Hirabayashi Y., Kim Y.J. (2020). Roles of GPRC5 family proteins: focusing on GPRC5B and lipid-mediated signalling. *The Journal of Biochemistry*, 167(6), 541–547. <https://doi.org/10.1093/JB/MVAA030>
- Huerta-Chagoya A., María Y., Tusié-Luna T. (2016). Correspondencia: \*María Teresa Tusié-Luna Artículo de revisión El componente genético de la diabetes tipo 2. *Rev ALAD*, 6, 181–192. [www.revistaalad.com](http://www.revistaalad.com)
- Iatcu C.O., Steen A., Covasa M. (2021). Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/NU14010166>
- Ibarretxe D., Masana L. (2021). Metabolismo de los triglicéridos y clasificación de las hipertrigliceridemias. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 33, 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.ARTERI.2021.02.004>
- Icaza-Chávez M.E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4), 240–248. <https://doi.org/10.1016/J.RGMX.2013.04.004>
- InBody. (2014). *Análisis de Composición Corporal - InBody 270*. Análisis de Composición Corporal. <https://www.composicion-corporal-inbody.com/InBody-270.html>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). (2020). Encuesta europea de salud en España, 2020. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020\\_inf\\_evol\\_princip\\_result.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf). Consultado el 16 de febrero del 2022.
- Inoue R., Ohue-Kitano R., Tsukahara T., Tanaka M., Masuda S., Inoue T., Yamakage H., Kusakabe T., Hasegawa K., Shimatsu A., Satoh-Asahara N. (2017). Prediction of functional profiles of gut microbiota from 16S rRNA metagenomic data provides a more robust evaluation of gut dysbiosis occurring in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 61(3), 217–221. <https://doi.org/10.3164/JCBN.17-44>

- Isaac S., Scher J.U., Djukovic A., Jiménez N., Littman D.R., Abramson S.B., Pamer E. G., Ubeda C. (2017). Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 128–136. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKW383>
- Jalanka J., Major G., Murray K., Singh G., Nowak A., Kurtz C., Silos-Santiago I., Johnston J. M., de Vos W.M., Spiller R. (2019). The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS20020433>
- Jang, E.J., Park S.W., Park J.S., Park S.J., Hahm K.B., Paik S.Y., Sin M.K., Lee E.S., Oh, S.W., Park, C.Y., Baik, H.W. (2008). The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23 (suppl. 2). <https://doi.org/10.1111/J.1440-1746.2008.05415.X>
- Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *The ISME Journal*, 1(1), 56–66. <https://doi.org/10.1038/ISMEJ.2007.3>
- Jiang S.Z., Lu, W., Zong X. F., Ruan H. Y., Liu Y. (2016). Obesity and hypertension. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(4), 2395–2399. <https://doi.org/10.3892/ETM.2016.3667/HTML>
- Jiménez Chafey M., Dávila, M. (2007). Psicodiabetes. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 25(1), 126–143.
- Jølle A., Midthjell K., Holmen J., Carlsen S. M., Tuomilehto J., Bjørngaard J. H., Åsvold B. O. (2019). Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 7(1), e000769.
- Jorge M.L., De Oliveira V. N., Resende N.M., Paraiso L.F., Calixto A., Diniz A.L.D., Resende E. S., Ropelle E. R., Carvalheira J. B., Espindola F. S., Jorge P.T., Geloneze B. (2011). The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60(9), 1244–1252. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2011.01.006>
- Hernández Rodríguez J., Moncada Espinal O. M., Arnold Domínguez Y. (2018). Usefulness of the waist/hip index in the detection of cardiometabolic risk in overweight and obese individuals. *Revista Cubana de Endocrinología*, 29(2), e218. <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v29n2/end07218.pdf>
- Junta de Extremadura. (2020) Plan integral de diabetes de Extremadura (PIDIA), 2020-2024. Disponible en: <https://www.fadex.org/bddocumentos/QBDBT-B-PIDIA-2020-2024.pdf>  
Consultado el 13 de noviembre del 2022

- Kaakoush, N.O. (2015). Insights into the Role of Erysipelotrichaceae in the Human Host. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 5, 84. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2015.00084>
- Kachur S., Lavie C. J., De Schutter A., Milani R. V., Ventura H. O. (2017). Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Medica*, 108(3), 212–228. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>
- Kalra S. (2013). Diabetes - PubMed. *J Pak Med Assoc*, 63(4), 532–534. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905459/>
- Kamarudin A.N., Cox T., Kolamunnage-Dona R. (2017). Time-dependent ROC curve analysis in medical research: Current methods and applications. *BMC Medical Research Methodology*, 17(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/S12874-017-0332-6/FIGURES/2>
- Kanaley J.A., Colberg S.R., Corcoran M.H., Malin S.K., Rodriguez N.R., Crespo C.J., Kirwan J. P., Zierath J. R. (2022). Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 54(2), 353–368. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>
- Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C.J., Fagerberg B., Nielsen J., Bäckhed F. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013 498:7452, 498(7452), 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
- Kassambara A (2022). ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots. R package version 0.5.0
- Kasuga M. (2011). KCNQ1, a susceptibility gene for type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 2(6), 413. <https://doi.org/10.1111/J.2040-1124.2011.00178.X>
- Katakami N. (2018). Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 25(1), 27–39. <https://doi.org/10.5551/JAT.RV17014>
- Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316. <https://doi.org/10.1210/ER.2015-1137>
- Keane K.N., Cruzat V.F., Carlessi R., De Bittencourt P. I. H., Newsholme P. (2015). Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1-15 <https://doi.org/10.1155/2015/181643>
- Kershaw EE, Flier JS. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.89(6):2548-56. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>. PMID: 15181022.

- Khalil H. (2017). Diabetes microvascular complications-A clinical update. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 11(1)133–139. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2016.12.022>
- Khera A., Chaffin M., Wade K.H., Zahid S., Brancale J., Xia R., Distefano M., Senol-Cosar O., Haas M.E., Bick A., Aragam K.G., Lander E.S., Smith G.D., Mason-Suares H., Fornage M., Lebo M., Timpson N.J., Kaplan L.M., Kathiresan S. (2019). Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*, 177(3), 587-596.e9. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.03.028>
- Kilpatrick E.S., Bloomgarden Z.T., Zimmet P.Z. (2009). Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339. <https://doi.org/10.1136/BMJ.B4432>
- Kilpeläinen, T.O., Qi L., Brage S., Sharp S. J., Sonestedt E., Demerath E., Ahmad T., Mora S., Kaakinen M., Sandholt C. H., Holzapfel C., Autenrieth C.S., Hyppönen E., Cauchi S., He, M., Kutalik Z., Kumari M., Stančáková A., Meidtner K., Loos R.J.F. (2011). Physical Activity Attenuates the Influence of FTO Variants on Obesity Risk: A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children. *PLoS Medicine*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001116>
- Kim H., Kulkarni R.N. (2020). Epigenetics in  $\beta$ -cell adaptation and type 2 diabetes. *Current Opinion in Pharmacology*, 55, 125–131. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2020.10.008>
- Kim S.H., Abbasi F. (2019). Myths about Insulin Resistance: Tribute to Gerald Reaven. *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)*, 34(1), 47–52. <https://doi.org/10.3803/ENM.2019.34.1.47>
- Kim S., Jazwinski S.M. (2018). The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 64(6), 513–520. <https://doi.org/10.1159/000490615>
- Kim S.K., Guevarra R. B., Kim Y. T., Kwon J., Kim H., Cho J. H., Kim H. B., Lee J. H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/JMB.1906.06064>
- Kim Y.J., Greimel P., Hirabayashi Y. (2018). GPRC5B-Mediated Sphingomyelin Synthase 2 Phosphorylation Plays a Critical Role in Insulin Resistance. *IScience*, 8, 250–266. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2018.10.001>
- Kim Y.J., Sano T., Nabetani T., Asano Y., Hirabayashi Y. (2012). GPRC5B activates obesity-associated inflammatory signaling in adipocytes. *Science Signaling*, 5(251). <https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.2003149>
- Kinashi Y., Hase, K. (2021). Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.673708>
- Klindworth A., Pruesse E., Schweer T., Peplies J., Quast C., Horn M., Glöckner F.O. (2013). Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-

- generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Research*, 41(1), e1–e1. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKS808>
- Kluth O., Mirhashemi F., Scherneck S., Kaiser D., Kluge R., Neschen, S., Joost, H. G., Schürmann A. (2011). Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure. *Diabetologia*, 54(3), 605–616. <https://doi.org/10.1007/S00125-010-1973-8>
- Koliada A., Syzenko G., Moseiko V., Budovska L., Puchkov K., Perederiy V., Gavalko Y., Dorofeyev A., Romanenko M., Tkach S., Sineok L., Lushchak O., Vaiserman A. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12866-017-1027-1>
- Landgraf K., Klötting N., Gericke M., Maixner N., Guiu-Jurado E., Scholz M., Witte A. V., Beyer F., Schwartze J.T., Lacher M., Villringer A., Kovacs P., Rudich A., Blüher M., Kiess W., Körner A. (2020). The Obesity-Susceptibility Gene TMEM18 Promotes Adipogenesis through Activation of PPAR $\gamma$ . *Cell Reports*, 33(3). <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2020.108295>
- Larder R., Sim M.F M., Gulati P., Antrobus R., Tung Y.C.L., Rimmington D., Ayuso E., Poley-Wolf J., Lam B.Y.H., Dias C., Logan D.W., Virtue S., Bosch F., Yeo G.S.H., Saudek V., O’Rahilly S., Coll A. P. (2017). Obesity-associated gene TMEM18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(35), 9421–9426. [https://doi.org/10.1073/PNAS.1707310114/SUPPL\\_FILE/PNAS.1707310114.SD01.XL SX](https://doi.org/10.1073/PNAS.1707310114/SUPPL_FILE/PNAS.1707310114.SD01.XL SX)
- Lau D.C.W., Yan H., Dhillon B. (2006). Metabolic syndrome: A marker of patients at high cardiovascular risk. *Canadian Journal of Cardiology*, 22, 85-90. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(06\)70992-8](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(06)70992-8)
- Lau W.L., Tran T., Rhee C. M., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N.D. (2021). Diabetes and the Gut Microbiome. *Seminars in Nephrology*, 41(2), 104–113. <https://doi.org/10.1016/J.SEMNEPHROL.2021.03.005>
- Lecube A., Monereo S., Rubio M. Á., Martínez-de-Icaya P., Martí A., Salvador J., Masmiquel L., *et al.* (2017). Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(1), 15–22. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2016.07.002>
- Lecube A., Monereo S., Rubio M., Martínez-de-Icaya P., Goday A., Bellido D., Lurbe E., García-Almeida J., García-Luna E., Gargallo M., Breton I., Menéndez E., & Casanueva F. (2016). *consenso SEEDO 2016*. 1–25. [https://antigua.seedo.es/images/site/documentos\\_interes/ConsensoSEEDO2016.pdf](https://antigua.seedo.es/images/site/documentos_interes/ConsensoSEEDO2016.pdf)
- Lee C.M.Y., Huxley R.R., Wildman R.P., Woodward M. (2008). Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis.

*Journal of Clinical Epidemiology*, 61(7), 646–653.  
<https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2007.08.012>

Lee S. (2019). The genetic and epigenetic association of LDL Receptor Related Protein 1B (LRP1B) gene with childhood obesity. *Scientific Reports*, 9(1).  
<https://doi.org/10.1038/S41598-019-38538-2>

León-Mimila P., Villamil-Ramírez H., Villalobos-Comparán M., Villarreal-Molina T., Romero-Hidalgo S., López-Contreras B., Gutiérrez-Vidal R., Vega-Badillo J., Jacobo-Albavera L., Posadas-Romeros C., Canizalez-Román A., De Río-Navarro B., Campos-Pérez F., Acuña-Alonzo V., Aguilar-Salinas C., Canizales-Quinteros S. (2013). Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS ONE*, 8(8).  
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0070640>

Ley R. E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022–1023.  
<https://doi.org/10.1038/4441022A>

Ley S.H., Korat A.V., Sun Q., Tobias D.K., Zhang C., Qi L., Willett W.C., Manson J.A. E., Hu F.B. (2016). Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics. *American Journal of Public Health*, 106(9), 1624. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303314>

Li H., Fang Q., Nie Q., Hu J., Yang C., Huang T., Li H., Nie, S. (2020). Hypoglycemic and Hypolipidemic Mechanism of Tea Polysaccharides on Type 2 Diabetic Rats via Gut Microbiota and Metabolism Alteration. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(37), 10015–10028.  
[https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.0C01968/ASSET/IMAGES/LARGE/JF0C01968\\_0010.JPEG](https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.0C01968/ASSET/IMAGES/LARGE/JF0C01968_0010.JPEG)

Li J., Morrow C., McLain A., Womack, E.D., Yarar-Fisher C. (2022). Effects of a Low-Carbohydrate, High-Protein Diet on Gut Microbiome Composition in Insulin-Resistant Individuals With Chronic Spinal Cord Injury: Preliminary Results From a Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 103(7), 1269–1278.  
<https://doi.org/10.1016/J.APMR.2022.03.014>

Li S., Xiao Y., Wu R., Xie D., Zhao H., Shen G. Wu E. (2021). Comparative analysis of type 2 diabetes-associated gut microbiota between Han and Mongolian people. *Journal of Microbiology*, 59(7), 693–701. <https://doi.org/10.1007/S12275-021-0454-8/METRICS>

Li Y., Hruby A., Bernstein A.M., Ley S.H., Wang D.D., Chiuve S.E., Sampson L., Rexrode K.M., Rimm E.B., Willett W.C., Hu F.B. (2015). Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(14), 1538–1548. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2015.07.055>

Liu C., Finegold S.M., Song Y., Lawson P.A. (2008). Reclassification of *Clostridium coccoides*, *Ruminococcus hansenii*, *Ruminococcus hydrogenotrophicus*, *Ruminococcus*

- luti, *Ruminococcus productus* and *Ruminococcus schinkii* as *Blautia coccoides* gen. nov., comb. nov., *Blautia hansenii* comb. nov., *Blautia hydrogenotrophica* comb. nov., *Blautia luti* comb. nov., *Blautia producta* comb. nov., *Blautia schinkii* comb. nov. and description of *Blautia wexlerae* sp. nov., isolated from human faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 58(Pt 8), 1896–1902. <https://doi.org/10.1099/IJS.0.65208-0>
- Liu X., Mao B., Gu J., Wu J., Cui S., Wang G., Zhao J., Zhang H., Chen W. (2021). *Blautia*—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes*, 13(1), 1–21. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1875796>
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C., Vedantam S., Buchkovich M.L., Yang J., Croteau-Chonka D.C., Esko T., Fall T., Ferreira T., Gustafsson S., Kutalik Z., Luan J., Mägi R., Randall J. C., Econs M.J. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197–206. <https://doi.org/10.1038/NATURE14177>
- Loh N.Y., Minchin J.E., Pinnick K.E., Verma M., Todorčević M., Denton N., El-Sayed Moustafa J., Kemp J. P., Gregson C.L., Evans D.M., Neville M.J., Small K.S., McCarthy M.I., Mahajan A., Rawls J.F., Karpe F., Christodoulides C. (2020). RSPO3 impacts body fat distribution and regulates adipose cell biology in vitro. *Nature Communications*, 11, 2797. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16592-z>
- Loos R.J.F., Bouchard C. (2008). FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 9(3), 246–250. <https://doi.org/10.1111/J.1467-789X.2008.00481.X>
- López González A., García-Agudo S., Tomás-Salvá M., Vicente-Herrero M., Queimadelos-Carmona M., Campos-González I. (2016). Test FINDRISC: relación con parámetros y escalas de riesgo cardiovascular en población mediterránea. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 55(3), 309-316
- López-Goñi I. (2018). Microbioma humano: un universo en nuestro interior. *SEBBM*, 197, 8–14. <https://revista.sebbm.es/articulos/500-microbioma-humano-un-universo-en-nuestro-interior.pdf>
- Louis P., Flint H.J. (2009). Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiology Letters*, 294(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6968.2009.01514.X>
- Louis P., Scott K. P., Duncan S.H., Flint H. J. (2007). Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 102(5), 1197–1208. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2672.2007.03322.X>
- Lozupone C.A., Stombaugh J. I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220–230. <https://doi.org/10.1038/NATURE11550>

- Love, M. I., Huber, W., & Anders, S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, 15(12), 550.
- Lyssenko V., Jonsson A., Almgren P., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T., Berglund G., Altshuler D., Nilsson P., Groop L. (2008). Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2220–2232. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA0801869/SUPPL\\_FILE/NEJM\\_LYSENKO\\_2220SA1.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA0801869/SUPPL_FILE/NEJM_LYSENKO_2220SA1.PDF)
- Lytrivi M., Castell A. L., Poitout V., Cnop M. (2020). Recent Insights Into Mechanisms of  $\beta$ -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *Journal of Molecular Biology*, 432(5), 1514–1534. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2019.09.016>
- MacMahon S., Baigent C., Duffy S., Rodgers A., Tominaga S., Chambless L., De Backer G., De Bacquer D., Kornitzer M., Whincup P., Wannamethee S. G., Morris R., Wald N., Morris J., Law, M., Knuiman M., Bartholomew H., Davey Smith G., Sweetnam P., Whitlock G. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373(9669), 1083–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
- Magkos F., Hjorth M. F., Astrup A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(10), 545–555. <https://doi.org/10.1038/S41574-020-0381-5>
- Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pessoa S., Navarrete P., Balamurugan R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/NU12051474>
- Mahajan A., Go M.J., Zhang W., Below J. E., Gaulton K. J., Ferreira T., Horikoshi M., Johnson A.D., Ng M.Y., Prokopenko I., Saleheen D., Wang X., Zeggini E., Abecasis G.R., Adair L.S., Almgren P., Atalay M., Aung, T., Baldassarre D., Morris A.P. (2014). Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature Genetics* 2014 46:3, 46(3), 234–244. <https://doi.org/10.1038/ng.2897>
- Marmot M., Brunner E. (1991). Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 303(6802), 565–568. <https://doi.org/10.1136/BMJ.303.6802.565>
- Martínez Pérez J.A, Pérez Martín P.S. (2023). La curva ROC. *Medicina de Familia SERGEN*, 49, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.101821>
- Martínez-Miguel E. (2022, 14 de noviembre). Más de 300.000 personas sufren diabetes en Castilla y León. *Tribuna Valladolid* (en línea) Disponible en: <https://www.tribunavalladolid.com/noticias/310697/mas-de-300-000-personas-sufren-diabetes-en-castilla-y-leon> Consultada el 17 de diciembre del 2022.

- Martínez-Puga E., Lendoiro R. (2005). Requerimientos nutricionales de energía y macronutrientes. En *Fisiología y Fisiopatología de La Nutrición: I Curso de Especialización En Nutrición*, (53-72). España.
- Martos-Moreno G. Á., Serra-Juhé C., Pérez-Jurado L.A., Argente J. (2017). Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 8.
- Mata-Cases M., Artola S., Escalada J., Ezkurra-Loyola P., Ferrer-García J. C., Fornos J. A., Girbés J., Rica I. (2015). Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Avances En Diabetología*, 31(3), 89–101. <https://doi.org/10.1016/J.AVDIAB.2014.10.007>
- Mata Cases M., Artola Menéndez s., Diez Espino J., Ezkurra Loiola P., Barrot de la Puente J., García Soidán F., Franch Nadal J. (2023). Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2023. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-tratamiento-de-la-dm2-2023/>. Consultado en abril 2023.
- Matijašić M., Meštrović T., Paljetak H.Č., Perić M., Barešić A., Verbanac, D. (2020). Gut Microbiota beyond Bacteria—Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2668. <https://doi.org/10.3390/IJMS21082668>
- Mayer E.A., Tillisch K., & Gupta A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926–938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
- Mazloom K., Siddiqi I., Covasa M. (2019). Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*, 11(2), 258. <https://doi.org/10.3390/NU11020258>
- McMurray F., Church C.D., Larder R., Nicholson G., Wells S., Teboul L., Tung Y.C.L., Rimmington D., Bosch F., Jimenez V., Yeo G.S.H., O’Rahilly S., Ashcroft F.M., Coll A.P., Cox R.D. (2013). Adult onset global loss of the fto gene alters body composition and metabolism in the mouse. *PLoS Genetics*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1003166>
- Meijnikman A. S., Gerdes V. E., Nieuwdorp M., Herrema H. (2018). Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocrine Reviews*, 39(2), 133–153. <https://doi.org/10.1210/ER.2017-00192>
- Mercader J.M., Liao R.G., Bell A.D., Dymek Z., Estrada K., Tukiainen T., Huerta-Chagoya A., Moreno-Macías H., Jablonski K. A., Hanson R. L., (2017). A Loss-of-Function Splice Acceptor Variant in IGF2 Is Protective for Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 66(11), 2903–2914. <https://doi.org/10.2337/DB17-0187>
- Mercader J.M., Florez J. C. (2017). The Genetic Basis of Type 2 Diabetes in Hispanics and Latin Americans: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Public Health*, 5, 329. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2017.00329/BIBTEX>
- Mezquita-Raya P., Reyes-García R., Moreno-Pérez Ó., Muñoz-Torres M., Merino-Torres J. F., Gorgojo-Martínez J.J., Jódar-Gimeno E., Escalada San Martín J., Gargallo-Fernández M., Soto-Gonzalez A., González Pérez de Villar N., Becerra Fernández A., Bellido

- Guerrero D., Botella-Serrano M., Gómez-Peralta F., López de la Torre Casares M. (2013). Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinología y Nutrición*, 60(9), 517.e1-517.e18. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2013.04.005>
- Miller V., Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., Zhang X., Swaminathan S., Dagenais G., Gupta R., Mohan V., Lear, S., Bangdiwala S. I., Schutte A. E., Wentzel-Viljoen E., Avezum A., Altuntas Y., Yusuf K., Ismail N., Peer, N., Chifamba J., Mapanga R. (2017). Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 390(10107), 2037–2049. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32253-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32253-5)
- Mill-Ferreira E., Cameno-Carrillo V., Saúl-Gordo H., Camí-Lavado M.C. (2019). Estimación del porcentaje de grasa corporal en función del índice de masa corporal y perímetro abdominal: fórmula Palafolls. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 45(2), 101–108. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2018.04.007>
- Ministerio de agricultura, pesca y alimentación. (2021). Informe del consumo de alimentación en España 2020. *Ministerio de agricultura, pesca y alimentación*. Disponible en: [https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-anual-consumo-2020-v2-nov2021-baja-res\\_tcm30-562704.pdf](https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/informe-anual-consumo-2020-v2-nov2021-baja-res_tcm30-562704.pdf). Consultado en abril del 2022
- Ministerio de Sanidad. (2020).. Indicadores clave Sistema nacional de salud (INCLASNS). Disponible en: <https://inclasns.sanidad.gob.es/> Consultada el 15 de septiembre del 2021.
- Ministerio de Sanidad. (2020). Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. Actualización del riesgo relacionado con los niveles de consumo de alcohol, el patrón de consumo y el tipo de bebida. *Ministerio de sanidad*. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/docs/Limites\\_Consumo\\_Bajo\\_Riesgo\\_Alcohol\\_Actualizacion.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Prevencion/alcohol/docs/Limites_Consumo_Bajo_Riesgo_Alcohol_Actualizacion.pdf) Consultado el 4 de marzo del 2022.
- Ministerio de Sanidad. (2022). Informe anual del sistema nacional de salud 2020-2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020\\_21/INFORME\\_ANUAL\\_2020\\_21.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFORME_ANUAL_2020_21.pdf) Consultada el 13 de octubre del 2022.
- Mirza A. Z., Althagafi I.I., Shamshad H. (2019). Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 502–513. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.01.067>
- Mizuno T.M. (2018). Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene and Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Nutrients*, 10(11), 1600. <https://doi.org/10.3390/NU10111600>
- Mohapatra S., Gangadharan K., Pitchumoni C.S. (2020). Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Disease-a-Month*, 66(2), 100866. <https://doi.org/10.1016/J.DISAMONTH.2019.06.008>

- Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., Micha R., Khatibzadeh S., Engell R.E., Lim S., Danaei G., Ezzati M., Powles J. (2014). Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*, 371(7), 624–634. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1304127/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1304127\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1304127/SUPPL_FILE/NEJMOA1304127_DISCLOSURES.PDF)
- Müller T. D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., Flatt P. R., Fritsche A., Gribble F., Grill H. J., Habener J. F., Holst J. J., Langhans W., Meier J. J., Nauck M. A., Perez-Tilve D., Pocai A., Reimann F., Sandoval D.A., Schwartz T.W., Tschöp M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.09.010>
- Muñoz-Garach A., Diaz-Perdigones C., Tinahones F.J. (2016). Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, 63(10), 560–568. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2016.07.008>
- Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.M., Tinahones F.J., Cardona F., Soriguer F., Queipo-Ortuño M.I. (2013). Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
- McLaren, M. R., & Callahan, B. J. (2021). Silva 138.1 prokaryotic SSU taxonomic training data formatted for DADA2 [Data set]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4587955>
- Nathan D. M., Balkau B., Bonora E., Borch-Johnsen K., Buse J. B., Colagiuri S., Davidson M. B., DeFronzo R., Genuth S., Holman R.R., Ji L., Kirkman S., Knowler W. C., Schatz D., Shaw J., Sobngwi E., Steffes M., Vaccaro O., Wareham N., Kahn R. (2009). International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1327–1334. <https://doi.org/10.2337/DC09-9033>
- National Library of Medicine*. National Center for Biotechnology Information (NIH) (2021). Dorea Formicigenerans. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/2064> Consultado el 2 de febrero del 2023.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. (2014). The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for *Disease Control and Prevention* (US) PMID: 24455788.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2012 12 Julio). Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38> Consultado el 12 de enero 2023.
- National Institute of Health (NIH) (2016). Pruebas y diagnóstico de la diabetes. Nota de descripción. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/pruebas-diagnostico>. Consultada el 25 de marzo del 2021.

- National Institute of Health (NIH) (2022). ¿Qué es el colesterol en la sangre?. Nota de descripción. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/colesterol-en-sangre>. Consultada el 22 de julio del 2021
- Nie K., Ma K., Luo W., Shen Z., Yang Z., Xiao M., Tong T., Yang Y., Wang X. (2021). Roseburia intestinalis: A Beneficial Gut Organism From the Discoveries in Genus and Species. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.757718>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones [OEDA]. (2021). Monografía. Alcohol 2021: Consumo y consecuencias. Disponible en: <https://cpage.mpr.gob.es/> consultado el 4 de mayo del 2023
- Ocampo D. F., José H., Md M., Cuello K.L. (2019). Uso del instrumento FINDRISK para identificar el riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 28(3), 157–163. <https://doi.org/10.31260/REPRTMEDCIR.V28.N3.2019.956>.
- Okada Y., Kubo M., Ohmiya H., Takahashi A., Kumasaka N., Hosono N., Maeda S., Wen W., Dorajoo R., Go M. J., Zheng W., Kato N., Wu J. Y., Lu Q., Tsunoda T., Yamamoto K., Nakamura Y., Kamatani N., Tanaka T. (2012). Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nature Genetics*, 44(3), 302–306. <https://doi.org/10.1038/NG.1086>
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). (2019). *Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos*. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen\\_resultados\\_informe\\_OCD-NAOS.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf). Consultada el 25 de marzo del 2023.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011). *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation*. Nota descriptiva. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO\\_NMH\\_CHP\\_CPM\\_11.1\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO_NMH_CHP_CPM_11.1_eng.pdf). Consultada el 15 de enero del 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2015). *Guideline. WHO suggests a further reduction of the intake of free sugars to below 5% of total energy intake*. Nota descriptiva. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>. Consultada el 16 de febrero del 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2015) (2016). *Global Report on Diabetes*. Nota descriptiva. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257> Consultada el 5 de junio del 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2018). *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*. Nota descriptiva. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Consultada el 25 de febrero del 2022.

- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2019). *Classification of diabetes mellitus*. Nota descriptiva. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>. Consultada el 2 de enero del 2023.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2021) *Obesidad y sobrepeso*. Nota Descriptiva. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Consultada el 9 de enero del 2021.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) (2003). *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO*. Ginebra, Suiza.
- Ortega R.M., Pérez-Rodrigo C., López-Sobaler A.M. (2015). Métodos de evaluación de la ingesta actual: registro o diario dietético. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 21, 34–41. <https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5048>
- Paone P., Cani P.D. (2020). Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*, 69(12), 2232–2243. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2020-322260>
- Parramón M. (2004). Particularidades de la medición de la glucemia capilar: aspectos técnicos, clínicos y legales. *Endocrinología y Nutrición*, 51(7), 433–439. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(04\)74640-9](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(04)74640-9)
- Partearroyo T., Laja A., Varela-Moreiras G. (2019). Fortalezas y debilidades de la alimentación en la población española del siglo XXI [1ª Jornada de nutrición y gastronomía]. *Nutrición Hospitalaria*, 36(1), 3–6. <https://doi.org/10.20960/NH.02685>
- Paulweber B., Valensi P., Lindström J., Lalic N.M., Greaves C.J., McKee M., Kissimova-Skarbek K., *et al.* (2010). A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 42;1(1):3-36. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1240928>
- Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H. B., Hyotylainen T., Nielsen T., Jensen B. A.H., Forsslund K., Hildebrand F., Prifti E., Falony G., Le Chatelier E., Levenez F., Doré, J., Mattila I., Plichta D.R., Pöhö P., Hellgren L. I., Arumugam M., Sunagawa S., Pedersen O. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535(7612), 376–381. <https://doi.org/10.1038/NATURE18646>
- Pérez-Rodrigo C., Hervás Bárbara G., Gianzo Citores M., Aranceta-Bartrina J. (2022). Prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular asociados en la población general española: estudio ENPE. *Revista Española de Cardiología*, 75(3), 232–241. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2020.12.013>
- Petroni M. L., Brodosi L., Marchignoli F., Sasdelli A. S., Caraceni P., Marchesini G., Ravaioli F. (2021). Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/NU13082748>

- Pham C., Muñoz-martín N., Lodder E.M. (2021). The Diverse Roles of TNNI3K in Cardiac Disease and Potential for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/IJMS22126422>
- Phielix E., Meex R., Moonen-Kornips E., Hesselink M.K.C., Schrauwen P. (2010). Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologia*, 53(8), 1714–1721. <https://doi.org/10.1007/S00125-010-1764-2>
- Piano M.R. (2017). Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38(2), 219. [/pmc/articles/PMC5513687/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35513687/)
- Pinart M., Dötsch A., Schlicht K., Laudes M., Bouwman J., Forslund S.K., Pischon T., Nimptsch K. (2022). Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/NU14010012/S1>
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D., Cao J., Wang B., Liang H., Zheng H., Zoetendal E. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 464:7285, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Quigley E.M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 17(2), 333–344. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2018.09.028>
- Ramírez F., Rebolledo A., Domingo J., Núm A., Unidad C. (2006). Diabetes mellitus y sus complicaciones. *Plast & Rest Neurol*, 5(2), 139–151.
- Ranchal J.J., Sáez Rodríguez M.I., Magaña M.M., Arenas Villafranca J.J., Antonio P., Capote C. (2022). *Revista Española de Cardiología*. <http://www.revespcardiol.org>
- Randall J.C., Winkler T. W., Kutalik Z., Berndt S.I., Jackson A.U., Monda K. L., Kilpeläinen T.O., Esko T., Mägi R., Li, S., Workalemahu T., Feitosa M. F., Croteau-Chonka D.C., Day F.R., Fall T., Ferreira T., Gustafsson S., Locke A.E., Mathieson I., Heid I.M. (2013). Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits. *PLoS Genetics*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1003500>
- Rastegari A., Rabbani M., Sadeghi H.M., Imani E.F., Hasanzadeh A., Moazen F. (2015). Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Advanced Biomedical Research*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.148256>
- Rehm J., Gmel G.E., Gmel G., Hasan O.S.M., Imtiaz S., Popova S., Probst C., Roerecke M., Room R., Samokhvalov A. V., Shield K.D., Shuper P.A. (2017). The relationship between

- different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction (Abingdon, England)*, 112(6), 968–1001. <https://doi.org/10.1111/ADD.13757>
- Rehm J., Klotsche J., Patra, J. (2007). Comparative quantification of alcohol exposure as risk factor for global burden of disease. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16(2), 66. <https://doi.org/10.1002/MPR.204>
- Remely M., Tesar I., Hippe B., Gnauer S., Rust P., Haslberger A.G. (2015). Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Beneficial Microbes*, 6(4), 431–439. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0104>
- Reynolds A.N., Akerman A.P., Mann J. (2020). Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Medicine*, 17(3), e1003053. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003053>
- Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Pulcini G., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. (2019). Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/NU11102393>
- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele, M.C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS7010014>
- Roa Barrios M., Arata-Bellabarba G., Valeri L., Velázquez-Maldonado E. (2009). Relación entre el cociente triglicéridos/cHDL, índices de resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiometabólico en mujeres con síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinología y Nutrición*, 56(2), 59–65. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70553-4](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70553-4)
- Rodríguez-López R., González-Carpio M., Serrano M.V., Torres G., García de Cáceres M.T., Herrera T., Román Á., Rubio M., Méndez P., Hernández-Sáez R., Núñez M., Luengo L.M. (2010). Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida en la población extremeña. *Endocrinología y Nutrición*, 57(5), 203–209. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2010.03.002>
- Rojo-Martínez G., Valdés S., Soriguer F., Vendrell J., Urrutia I., Pérez V., Ortega E., Ocón P., Montanya E., Menéndez E., Lago-Sampedro A., González- Frutos T., Gomis R., Goday A., García-Serrano S., García-Escobar E., Galán-García J.L., Castell C., Badía-Guillén R., Calle-Pascual A. (2020). Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nationwide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>
- Ros Pérez M., Medina-Gómez G. (2011). Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*, 58(7), 360–369. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2011.05.008>
- Rosas-Saucedo, J., Caballero, A. E., Brito-Córdova, G., García-Bruce, H., Costa-Gil, J., Lyra, R., & Rosas-Guzmán, J. (2017). Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la

- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). *Alad*, 7(4). <https://doi.org/10.24875/ALAD.17000307>
- Ruiz E., Ávila J. M., Castillo A., Valero T., Del Pozo S., Rodriguez P., Bartrina J. A., Gil Á., González-Gross M., Ortega R. M., Serra-Majem L., & Varela-Moreiras G. (2015). The ANIBES Study on Energy Balance in Spain: design, protocol, and methodology. *Nutrients*, 7(2), 970–998. <https://doi.org/10.3390/NU7020970>
- Ruiz E., Ávila J. M., Valero T., del Pozo S., Rodriguez P., Aranceta-Bartrina J., Gil Á., González-Gross M., Ortega R. M., Serra-Majem L., Varela-Moreiras G. (2016). Macronutrient Distribution and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/NU8030177>
- Russell W.R., Hoyles L., Flint H.J., Dumas, M.E. (2013). Colonic bacterial metabolites and human health. *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), 246–254. <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2013.07.002>
- Rutter G. A., Chimienti F. (2015). SLC30A8 mutations in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 58(1), 31–36. <https://doi.org/10.1007/S00125-014-3405-7/FIGURES/1>
- Rygiel K. (2018). Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and treatment Strategies. *Current Cardiology Reviews*, 14(1), 67. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180123165542>
- Saad M.J. A., Santos A., Prada P.O. (2016). Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 31(4), 283–293. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00041.2015>
- Salinas N. (2021, November 13). El coste de la diabetes en España. *Ministerio de sanidad*. Disponible en: <https://www.epe.es/es/sanidad/20211113/coste-economico-diabetes-espana-5-12842561> Consultado el 21 de abril del 2021.
- Salonen A., Lahti L., Salojärvi J., Holtrop G., Korpela K., Duncan S. H., Date P., Farquharson F., Johnstone A.M., Lobley G.E., Louis P., Flint, H. J., De Vos W.M. (2014). Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *The ISME Journal*, 8(11), 2218–2230. <https://doi.org/10.1038/ISMEJ.2014.63>
- Samsu N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
- Santacruz A., Collado M. C., García-Valdés L., Segura M. T., Marín-Lagos J. A., Anjos T., Martí-Romero M., Lopez R. M., Florido J., Campoy C., Sanz, Y. (2010). Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *The British Journal of Nutrition*, 104(1), 83–92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>
- Santana, K. L. C., Cantillo, H. J. M., Romero, D. F. O., Restrepo, H. K. C., Fernández, E. A. T., & Caballero, H. G. Y. (2023). Riesgo cardiovascular en pacientes con FINDRISC-C

mayor o igual a 12. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 32(1), 3–16. <https://doi.org/10.31260/REPRTMEDCIR.01217372.1028>

Saulnier D.M., Riehle K., Mistretta T.A., Diaz M.A., Mandal D., Raza S., Weidler E. M., Qin X., Coarfa C., Milosavljevic A., Petrosino J.F., Highlander S., Gibbs R., Lynch S.V., Shulman R.J., Versalovic J. (2011). Gastrointestinal Microbiome Signatures of Pediatric Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 141(5), 1782–1791. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2011.06.072>

Schade D.S., Shey L., Eaton R.P. (2020). Cholesterol Review: A Metabolically Important Molecule. *Endocrine Practice*, 26(12), 1514–1523. <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0347>

Schleinitz D., Böttcher Y., Blüher M., Kovacs P. (2014). The genetics of fat distribution. *Diabetologia*, 57(7), 1276–1286. <https://doi.org/10.1007/S00125-014-3214-Z>

Schwingshackl L., Missbach B., Dias S., König J., Hoffmann G. (2014). Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*, 57(9), 1789–1797. <https://doi.org/10.1007/S00125-014-3303-Z>

Serrano R. (2017). *Prediabetes*. En Menéndez E, Torre A. Novials S, Barrio Castellanos R, Godoy Arnó A, *Tratado de Diabetes Mellitus*. (2da edición). Madrid, España: Sociedad Española de Diabetes, Editorial Médica Panamericana. <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/tratado-de-diabetes-mellitus-incluye-version-digital>

Shabana Shahid S.U., Hasnain, S. (2018). Use of a gene score of multiple low-modest effect size variants can predict the risk of obesity better than the individual SNPs. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12944-018-0806-5/TABLES/6>

Sharma S., Tripathi P. (2019). Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 63, 101–108. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2018.10.003>

Shin N.R., Lee J. C., Lee H. Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M. S., Bae J.W. (2014). An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*, 63(5), 727–735. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2012-303839>

Shin N.R., Whon T.W., Bae, J.W. (2015). Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*, 33(9), 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>

Shungin D., Winkler T., Croteau-Chonka D.C., Ferreira T., Locke A. E., Mägi R., Strawbridge R. J., Pers T.H., Fischer K., Justice, A.E., Workalemahu T., Wu J.M. W., Buchkovich M.L., Heard-Costa N.L., Roman T.S., Drong A.W., Song C., Gustafsson S., Day F.R., Boyd H.A. (2015). New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*, 518(7538), 187–196. <https://doi.org/10.1038/NATURE14132>

- Siddiqi S., Mansbach C.M. (2012). Phosphorylation of Sar1b Protein Releases Liver Fatty Acid-binding Protein from Multiprotein Complex in Intestinal Cytosol Enabling It to Bind to Endoplasmic Reticulum (ER) and Bud the Pre-chylomicron Transport Vesicle. *Journal of Biological Chemistry*, 287(13), 10178–10188. <https://doi.org/10.1074/JBC.M111.327247>
- Sikhayeva N., Talzhanov Y., Iskakova A., Dzharmukhanov J., Nugmanova R., Zholdybaeva E., Ramanculov E. (2018). Type 2 diabetes mellitus: distribution of genetic markers in Kazakh population. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 377. <https://doi.org/10.2147/CIA.S156044>
- Singer-Englar T., Barlow G., Mathur R. (2019). Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(1), 3–15. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1543023>
- Sinisterra-Loaiza L. I., Vázquez B. I., Miranda J. M., Cepeda A., Cardelle-Cobas A. (2020). Food habits in the galician population during confinement by covid-19. *Nutricion Hospitalaria*, 37(6), 1190–1196. <https://doi.org/10.20960/NH.03213>
- Sliwiska-Mosson M., Milnerowicz H. (2017). The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 14(4), 265–276. <https://doi.org/10.1177/1479164117701876>
- Smemo S., Tena J.J., Kim K.H., Gamazon E.R., Sakabe N.J., Gómez-Marín C., Aneas I., Credidio, F.L., Sobreira D.R., Wasserman N.F., Lee J.H., Puvindran V., Tam D., Shen M., Son J.E., Vakili N.A., Sung H.K., Naranjo S., Acemel R.D., Nóbrega, M.A. (2014). Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature*, 507. <https://doi.org/10.1038/nature13138>
- Smith S (2022). Phylosmith: Functions to help analyze data as phyloseq objects. R package version 1.0.6
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad [SEEDO]. (2000). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica*, 115(15), 587–597. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(00\)71632-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(00)71632-0)
- Solis M.S. (2015). Estilos de vida y factores de riesgo asociados a Diabetes Mellitus Tipo 2. *Ciencia Unemi*, 5(7), 8–19. <https://doi.org/10.29076/issn.2528-7737vol5iss7.2012pp8-19p>
- Soriano-Reixach M.M., Vivanco-Hidalgo R. M., Ois, A., Rodríguez-Campello A., Roquer, J. (2018). Interaction of Sex and Diabetes on Outcome After Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, 9, 250. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2018.00250>
- Soriguer F., Valdés S., Tapia M.J., Esteva I., Ruiz De Adana M.S., Almaraz M. C., Morcillo S., García Fuentes E., Rodríguez F., & Rojo-Martinez G. (2012). Validación del FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCore) para la predicción del riesgo de diabetes tipo

- 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra. *Medicina Clínica*, 138(9), 371–376. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2011.05.025>
- Sotos-Prieto M., Francés F., Corella D. (2010). Impacto de la apolipoproteína A5 en el riesgo cardiovascular: Modulaciones genéticas y ambientales. *Revista Médica de Chile*, 138(7), 868–880. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000700013>
- Speakman J. R. (2013). Functional analysis of seven genes linked to body mass index and adiposity by genome-wide association studies: a review. *Human Heredity*, 75(2–4), 57–79. <https://doi.org/10.1159/000353585>
- Speakman J. R. (2015). The “Fat Mass and Obesity Related” (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Current Obesity Reports*, 4(1), 73–91. <https://doi.org/10.1007/S13679-015-0143-1/TABLES/3>
- Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Allen H.L., Lindgren C.M., Luan J., Mägi R., Randall J. C., Vedantam S., Winkler T. W., Qi L., Workalemahu T., Heid, I., Steinthorsdottir V., Stringham H., Weedon M. N., Loos, R.J.F. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 42(11), 937–948. <https://doi.org/10.1038/NG.686>
- Stahel P., Xiao C., Davis X., Tso P., Lewi, G. F. (2019). Glucose and GLP-2 (Glucagon-Like Peptide-2) Mobilize Intestinal Triglyceride by Distinct Mechanisms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(8), 1565–1573. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313011>
- Stern M.P., Williams K., González-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M., Mykkänen, L., & Valdez, R. A. (2004). Does the Metabolic Syndrome Improve Identification of Individuals at Risk of Type 2 Diabetes and/or Cardiovascular Disease?. *Diabetes Care*, 27(11), 2676–2681. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2676>
- Stanislowski, M. A., Dabelea, D., Wagner, B. D., Sontag, M. K., Lozupone, C. A., & Eggesbø, M. (2017). Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*, 5(1), 113. <https://doi.org/10.1186/S40168-017-0332-0/FIGURES/3>
- Stojanov S., Berlec A., Štrukelj B. (2020). The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1–16. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8111715>
- Suhy A., Hartmann K., Papp A.C., Wang D., Sadee W. (2015). Regulation of CETP expression by upstream polymorphisms: Reduced expression associated with rs247616. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(8), 394. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000151>
- Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L., Gortmaker, S.L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local

environments. *Lancet (London, England)*, 378(9793), 804–814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)

Tabák A.G., Herder C., Rathmann W., Brunner E.J., Kivimäki M. (2012). Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet*, 379(9833), 2279. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)

Tahapary D. L., Pratisthita L. B., Fitri N. A., Marcella C., Wafa S., Kurniawan F., Rizka A., Tarigan T. J. E., Harbuwono D. S., Purnamasari D., Soewondo P. (2022). Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(8), 102581. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2022.102581>

Tamaki M., Fujitan Y., Hara A., Uchida T., Tamura Y., Takeno K., Kawaguchi M., Watanabe T., Ogihara T., Fukunaka A., Shimizu T., Mita, T., Kanazawa A., Imaizumi M.O., Abe T., Kiyonari H., Hojyo S., Fukada T., Kawauchi T., Watada H. (2013). The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(10), 4513–4524. <https://doi.org/10.1172/JCI68807>

Thaiss C. A., Levy M., Grosheva I., Zheng D., Soffer E., Blacher E., Braverman S., Tengeler A. C., Barak O., Elazar M., Ben-Zeev R., Lehavi-Regev D., Katz, M. N., Pevsner-Fischer M., Gertler A., Halpern Z., Harmelin A., Amar S., Serradas P., Elinav E. (2018). Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6382), 1376–1383. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAR3318>

The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*, 506, 97 – 101. <https://doi.org/10.1038/nature12828>

Thewjitcharoen Y., Jones Elizabeth A., Butadej S., Nakasatien S., Chotwanvirat P., Wanothayaroj E., Krittiyawong S., Himathongkam T., & Himathongkam T. (2019). Performance of HbA1c versus oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening tool to diagnose dysglycemic status in high-risk Thai patients. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12902-019-0339-6/FIGURES/4>

Thingholm L.B., Rühlemann M.C., Koch M., Fuqua B., Laucke G., Boehm R., Bang C., Franzosa E.A., Hübenthal M., Rahnavard, A., Frost F., Lloyd-Price, J., Schirmer M., Lusi A. J., Vulpe C.D., Lerch M. M., Homuth G., Kacprowski T., Schmidt C. O., Huttenhower C. (2019). Obese Individuals with and without Type 2 Diabetes Show Different Gut Microbial Functional Capacity and Composition. *Cell Host & Microbe*, 26(2), 252–264.e10. <https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2019.07.004>

Tokarz V.L., MacDonald P.E., Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *The Journal of Cell Biology*, 217(7), 2273–2289. <https://doi.org/10.1083/JCB.201802095>

Tomova A., Bukovsky I., Rembert E., Yonas W., Alwarith J., Barnard N.D., Kahleova H. (2019). The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 6, 47. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2019.00047>

- Toplak H., Leitner D.R., Harreiter J., Hoppichler F., Wascher T.C., Schindler K., Ludvik B. (2019). “Diabetes”-Obesity and type 2 diabetes (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131(1), 71–76. <https://doi.org/10.1007/S00508-018-1418-9>
- Torres-Arano S.E., Fernández-Baez N., Torres-González M.G., González-Cabrera I.G., López-Rosales F., Torres-Arano S. E., Fernández-Baez N., Torres-González M. G., González-Cabrera I.G., López-Rosales F. (2021). Hipoglucemia hiperinsulinémica en el adulto. Reporte de un caso de nesidioblastosis y revisión de la literatura. *Cirugía y Cirujanos*, 89(S1), 70–75. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20001253>
- Turnbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton L., Gordon J.I. (2008). Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, 3(4), 213–223. <https://doi.org/10.1016/J.CHOM.2008.02.015>
- Unger G., Benozzi S.F., Perruzza F., Pennacchiotti G.L. (2014). Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 61(10), 533–540. <https://doi.org/10.1016/J.ENDOEN.2014.11.006>
- Umanath K, Lewis JB. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 71(6):884-895. <https://doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026>.
- Vacca M., Celano G., Calabrese F. M., Portincasa P., Gobbetti M., De Angelis M. (2020). The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*, 8(4), 573. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8040573>
- Valencia plaza. (2021, 13 de noviembre). Más de 12.000 personas se benefician de los dispositivos de monitorización continua de glucosa de Sanidad. *Valencia plaza*. Disponible en: <https://valenciaplaza.com/12000-personas-se-benefician-de-los-dispositivos-de-monitorizacion-continua-de-glucosa-de-sanidad> Consultado el 13 de noviembre del 2022.
- Vliet-Ostaptchouk, J.V, Onland-Moret, C., Van Haeften T.W., Franke L., Elbers C.C., Shiri-Sverdlov R., Van Der Schouw Y.T., Hofker M.H., Wijmenga C. (2008). HHEX gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes in the Dutch Breda cohort. *European Journal of Human Genetics*, 16, 652–656. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5202008>
- Vázquez Morales E., Calderón Ramos Z., Arias Rico J., Ruvalcaba Ledezma J., Rivera Ramírez L., Ramírez Moreno E. (2019). Sedentary lifestyle, feeding, obesity, alcohol and tobacco consumption as risk factors for the development of type 2 diabetes. *JONNPR*, 4(10), 1011–1021. <https://doi.org/DOI: 10.19230/jonnpr.3068>
- Villalobos-Labra R., Subiabre M., Toledo F., Pardo F., Sobrevia L. (2019). Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. *Molecular Aspects of Medicine*, 66, 49–61. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2018.11.001>
- Volmer-Thole M., Lobmann R. (2016). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/IJMS17060917>

- Variaciones en la Práctica Médica (VPM) (2021). Atlas VPM y Ciencia de datos para la mejora del sistema sanitario. Disponible en: <https://cienciadedatosysalud.org/> consultado el 15 de diciembre del 2022.
- Wajchenberg B.L. (2007). Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews*, 28(2), 187–218. <https://doi.org/10.1210/10.1210/ER.2006-0038>
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. (2004). Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487–1495. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.6.1487>
- Wang B., Jiang X., Cao M., Ge J., Bao Q., Tang L., Chen Y., Li L. (2016). Altered Fecal Microbiota Correlates with Liver Biochemistry in Nonobese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep32002>
- Wang J., Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., Liang S., Zhang W., Guan Y., Shen D., Peng Y., Zhang D., Jie Z., Wu W., Qin Y., Xue W., Li J., Han L., Wang J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/NATURE11450>
- Wang K., Li, W. D., Zhang C. K., Wang Z., Glessner J. T., Grant S.F.A., Zhao H., Hakonarson H., Price R.A. (2011). A Genome-Wide Association Study on Obesity and Obesity-Related Traits. *PLOS ONE*, 6(4), e18939. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0018939>
- Wang W., Lo A.C. (2018). Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/IJMS19061816>
- Wardle J., Cooke L. (2008). Genetic and environmental determinants of children's food preferences. *The British Journal of Nutrition*, 99(1), 15–21. <https://doi.org/10.1017/S000711450889246X>
- Waters J.L., Ley R.E. (2019). The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12915-019-0699-4>
- Weggemans R. M., Zock P.L., Tai E.S., Ordovas J.M., Molhuizen H.O.F., Katan M.B. (2002). ATP binding cassette G5 C1950G polymorphism may affect blood cholesterol concentrations in humans. *Clinical Genetics*, 62(3), 226–229. <https://doi.org/10.1034/J.1399-0004.2002.620307.X>
- Weir C.B., Jan A. (2019). BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In *StatPearls*.
- Wen W., Cho Y.S., Zheng W., Dorajoo R., Kato N., Qi L., Chen C.H., Delahanty R.J., Okada Y., Tabara Y., Gu D., Zhu D., Haiman C.A., Mo Z., Gao Y.T., Saw S.M., Go M.J., Takeuchi F., Chang L.C., Li C. (2012). Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in East Asians. *Nature Genetics*, 44(4), 307–311. <https://doi.org/10.1038/ng.1087>

- Willer C. J., Speliotes E.K., Loos R.J.F., Li S., Lindgren C.M., Heid I.M., Berndt S.I., Elliott A.L., Jackson A.U., Lamina C., Lettre G., Lim N., Lyon H.N., McCarroll S.A., Papadakis K., Qi L., Randall J.C., Ruccasecca R.M., Sanna S., Hirschhorn J.N. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41(1), 25–34. <https://doi.org/10.1038/NG.287>
- Williams Amy A.L., Jacobs Suzanne S. B. R., Moreno-Macías H., Huerta-Chagoya A., Churchhouse C., Márquez-Luna C., Gómez-Vázquez M.J., Burt Noël N.P., Aguilar-Salinas C.A., González-Villalpando C., Florez J.C., Orozco L., Tusié-Luna T., Altshuler, D., Ripke, S., Manning, A. K., García-Ortíz, H., Neale, B., Reich, D., ... Orozco Lorena L. (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*, 506(7486), 97–101. <https://doi.org/10.1038/NATURE12828>
- Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A., Bewtra M., Knights D., Walters W. A., Knight R., Sinha R., Gilroy E., Gupta K., Baldassano R., Nessel L., Li, H., Bushman F. D., Lewis J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6052), 105–108. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1208344>
- Wu X., Ma C., Han L., Nawaz M., Gao F., Zhang X., Yu P., Zhao C., Li L., Zhou A., Wang J., Moore J. E., Cherie Millar B., Xu J. (2010). Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Current Microbiology*, 61(1), 69–78. <https://doi.org/10.1007/S00284-010-9582-9>
- Xi B., Zhao X., Shen Y., Wu L., Hotta K., Hou D., Cheng H., Wang X., Mi J. (2013). Associations of obesity susceptibility loci with hypertension in Chinese children. *International Journal of Obesity 2013* 37:7, 37(7), 926–930. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.37>
- Xu H., Li X., Adams H., Kubena K., Guo S. (2019). Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/IJMS20010128>
- Yang G., Wei J., Liu P., Zhang Q., Tian Y., Hou G., Meng L., Xin Y., Jiang, X. (2021). Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 117. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2021.154712>
- Yasutaka Miyachi T.M. (2022). HNF1A Mutations and Beta Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci*, 23(6), 3222. <https://doi.org/doi: 10.3390/ijms23063222>
- Yin D., Li Y., Liao X., Tian D., Xu Y., Zhou C., Liu J., Li S., Zhou J., Nie Y., Liao H., & Peng C. (2023). FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *The British Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S0007114523000764>
- Yoon H. S., Cho C. H., Yun M.S., Jang S. J., You H. J., Kim J., Han D., Cha K.H., Moon S.H., Lee K., Kim Y.J., Lee S.J., Nam T.W., Ko G.P. (2021). Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice. *Nature Microbiology* 2021 6:5, 6(5), 563–573. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00880-5>

- Yuasa K., Aoki N., Hijikata T. (2015). JAZF1 promotes proliferation of C2C12 cells, but retards their myogenic differentiation through transcriptional repression of MEF2C and MRF4-Implications for the role of Jazf1 variants in oncogenesis and type 2 diabetes. *Experimental Cell Research*, 336(2), 287–297. <https://doi.org/10.1016/J.YEXCR.2015.06.009>
- Yun X., Cui B., Mao X. Yang S. (2012). Association between Type 2 Diabetes and CDKN2A/B: a meta-analysis study. *Mol Biol Rep*, 39, 1609–1616. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0900-5>
- Zhang, H., Colclough, K., Gloyn, A. L., & Pollin, T. I. (2021). Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(3). <https://doi.org/10.1172/JCI142244>
- Zhang X., Shen D., Fang Z., Jie Z., Qiu X., Zhang C., Chen Y., Ji L. (2013). Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. *PLoS ONE*, 8(8), 71108. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0071108>
- Zhao Y., Feng Z., Zhang Y., Sun Y., Chen Y., Liu X., Li S., Zhou T., Chen L., Wei Y., Ma D., Lui K.O., Ying H., Chen Y., Ding Q. (2019). Gain-of-Function Mutations of SLC16A11 Contribute to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Cell Reports*, 26(4), 884–892.e4. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2018.12.100>
- Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/NREND0.2017.151>
- Zhong X., Harrington J. M., Millar S.R., Perry I.J., O'toole P.W., Phillips, C.M. (2020). Gut Microbiota Associations with Metabolic Health and Obesity Status in Older Adults. *Nutrients*, 12(8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/NU12082364>
- Zhou Q., Pang G., Zhang Z., Yuan H., Chen C., Zhang N., Yang Z., Sun L. (2021). Association Between Gut Akkermansia and Metabolic Syndrome is Dose-Dependent and Affected by Microbial Interactions: A Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 2177–2188. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S311388>
- Zhu X.W., Deng F.Y., Lei S.F. (2015). Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*, 9(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/J.PCD.2014.03.007>
- Zimmet P., Alberti K.G., Ríos M.S. (2005). Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Revista Española de Cardiología*, 58(12), 1371–1376. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(05\)74065-3](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(05)74065-3)



## AGRADECIMIENTOS

Aunque soy fiel a que los agradecimientos no se reflejan en palabras sino con actos, no está de más dejar constancia del agradecimiento por el apoyo, tanto personal como profesional a todas las personas que han contribuido de cierta forma que se cierre este capítulo. La tesis doctoral.

En primer lugar, a mis directores de tesis Carlos Franco y Beatriz Vázquez y al director del grupo Alberto Cepeda por la oportunidad de participar en este proyecto. Darle las gracias especialmente a Alejandra Cardelle, por la implicación que tuvo en esta tesis, por la confianza, la motivación y el entusiasmo que ha depositado en mí, haciendo que crezcan las ganas de seguir mi camino profesional en la ciencia. De igual forma me gustaría darles las gracias a todos los integrantes que conforman el LHICA, técnicos de laboratorio o estudiantes que me han acompañado en algún periodo de esta etapa y al grupo RNASA-IMEDIR por la colaboración en este proyecto.

Gracias a la financiación otorgada por el Ministerio de Ciencias, Innovación y Universidades al proyecto PCI2018-0932245 I+D+I, mediante el cual se ofertó el contrato como investigador en formación desde el 2019 al 2022. Gracias a la Agrupación Europea de Cooperación Territorial Eurorregión Galicia-Norte de Portugal. Programa IACOBUS, por la beca para realizar la estancia internacional en el Laboratorio Ibérico Internacional de Nanotecnología (INL).

Esta tesis no sería lo mismo sin las personas que están día a día, Aroa y Nerea gracias por compartir frustraciones y victorias y sobre todo gracias por pronunciar todos los días la palabra mágica “café”. También agradecer a esas personas que han contribuido con energía positiva y palabras de ánimo en la última cuesta, Paula, Roció y Mónica y sin duda gracias a Alexis y Gineth por dejar una huella en mí, por qué lo que une la ciencia, no lo separa ni la distancia.

El agradecimiento más importante sin duda es para mi familia, mi pilar fundamental en la vida, que después de tantas etapas juntos y tiempo sacrificado que no hemos podido compartir, siguen a mi lado para cerrar un capítulo más de mis chocoaventuras. Mamá y Papá gracias por, el ejemplo de superación y de lucha que nos han inculcado a mí y a mis hermanas para conseguir los objetivos que nos proponemos. Sin ustedes no habríamos conseguido estar donde estamos ahora mismo. A mis hermanas Ángela y Daniela gracias por ser las mejores animadoras, amigas, hermanas y cómplices, que puedo tener. Sin duda la vida me premio con ustedes. Y por último y no menos importante, gracias, David por acompañarme en la etapa más bonita, pero más complicada a la vez. Gracias por tener paciencia y hacer parte de este momento en el que cierro un capítulo, pero en el que se abre uno nuevo contigo a mi lado.



## 7. MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 1. Variantes genéticas relacionadas con el desarrollo de diabetes analizadas por el grupo PATIA

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Posición cromosoma	Función	Ref.
<i>SLC16A11</i> (rs75493593)	T	17p13.1	Asociado al metabolismo de lípidos en el hígado; a la acumulación de lípidos intracelulares; y a la resistencia a la insulina.	(Mahajan et al., 2014; Mercader & Florez, 2017; SIGMAType & Consortium, 2014)
<i>INS-IGF2</i> (rs149483638)	T	11p15.5	Variante protectora, promueve la proliferación y supervivencia de las células beta	(Berumen et al., 2019b; Mercader & Florez, 2017)
<i>HNF1A</i> (rs483353044)	A	12q24.31	Regulación en los genes para metabolismo de la glucosa y lípidos, alteración génica causante del inicio de diabetes tipo MODY 3	(Bjørkhaug et al., 2003)
<i>WFS1</i> (rs4458523)	G	4p16.1	Interviene en el transporte celular y en la homeostasis del calcio a nivel del retículo endoplasmático. Wolframina regula los niveles de glucosa en sangre.	(Mahajan et al., 2014)
<i>SLC30A8</i> (rs3802177)	G	8q24.11	Familia transportadores de soluto 30 miembro 8. Transportador de salida de Zinc implicado en la acumulación de vesículas intracelulares. Relacionado con procesos de maduración y almacenamiento de insulina.	(Aka et al., 2021)
<i>PPARG</i> (rs1801282)	C	3p25.2	Receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas. Implicado en la diferenciación de adipocitos y homeostasis de la glucosa.	(Ahmad et al., 2015)
<i>IGF2BP2</i> (rs4402960)	T	3q27.2	Factor de crecimiento similar a la insulina 2, proteína de unión al ARN mensajero. Implicado en la susceptibilidad a la diabetes.	(Jia et al., 2011)
<i>CDKAL1</i> (rs7756992)	G	6p22.3	Proteína asociada a la subunidad reguladora CDK5 1 similar a 1. Función no conocida; relacionada con la susceptibilidad a la DMT2.	(Asghar et al., 2023)
<i>ADCY5</i> (rs11717195)	T	3q21,1	Adenilato ciclasa 5. Polimorfismos de un solo nucleótido asociado con la DMT2; relacionado con niveles altos de glucosa en ayunas.	(Dupuis et al., 2010)

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Posición cromosoma	Función	Ref.
<b>JAZF1</b> (rs849135)	G	7p15.1	Papel en el metabolismo de los lípidos al suprimir la lipogénesis aumentar la lipólisis y disminuir la acumulación de lípidos en el tejido adiposo. Función en la homeostasis de la glucosa y sensibilidad a la insulina.	(Yuasa et al., 2015)
<b>HHEX/IDE</b> (rs1111875)	C	10q23.33	Hemobox expresado hematopoyéticamente. Implicación directa en el desarrollo de células del páncreas.	(Vliet-Ostaptchouk et al., 2008)
<b>KCNJ11</b> (rs5219)	T	11p15.1	Miembro 11 de la subfamilia J del canal de rectificación interna de potasio. Receptor encargado de controlar la secreción de la insulina. Su mutación esta relacionad con la hiperinsulinemia.	(Bankura et al., 2022b; Rastegari et al., 2015)
<b>KCNQ1</b> (rs2237897)	C	11p15.4	Miembro 1 de la subfamilia Q de canales dependientes de voltaje de potasio. Relacionado con la sensibilidad y secreción de insulina. Relacionado con el metabolismo de la glucosa en sangre.	(Afshardoost et al., 2019)
<b>TCF7L2</b> (rs7903146)	T	10q25.2	Factor de transcripción 7 similar a 2. Asociado a la propagación de células beta. Regulador del metabolismo de la glucosa hepática. Asociación directa con el desarrollo de DMT2	(Bankura et al., 2022b)
<b>FTO</b> (rs9936385)	C	16q12.2	Dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato. Regulador de la masa grasa adipogénesis y hemeostasis energética.	(Shabana et al., 2018)
<b>CDKN2A/B</b> (rs10811661)	T	9p21.3	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2B. relacionado con la regeneración de células beta.	(Yun et al., 2012)

rs: secuencia de referencia

Tabla 2. Polimorfismo de nucleótido único asociados a obesidad. Rasgos a los que este asociado, número de sujetos estudiados y valor p de asociación a la obesidad.

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Posición cromosoma	Rasgo	GWAS		Referencia
				Sujetos (n)	P- value	
<i>ADAMTS9-AS2</i> (rs6795735)	C	3p14,1	IMC, RCC	77162	$2,47 \times 10^{-7}$	(Heid et al., 2010)
<i>ADRB3</i> (rs4994)	G	8p11,23	-	-	-	-
<i>APOA1</i> (rs670)	C	11q23,3	-	-	-	-
<i>APOA5; ZPR1</i> (rs2266788)	A	11q23,3	TG, CC	22161	$2,2 \times 10^{-16}$	(Kraja et al., 2011)
<i>BDNF</i> (rs10767664)	A	11p14,1	IMC	204158	$2,67 \times 10^{-25}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>CCDC121</i> (rs3749147)	G	2p23,3	TG, CC	22161	$1,4 \times 10^{-9}$	(Kraja et al., 2011)
<i>CETP</i> (rs173539)	C	16q13	HDL <sup>5</sup> , CC	22161	$1,0 \times 10^{-16}$	(Kraja et al., 2011)
<i>CLOCK</i> (rs1801260)	G	4q12	-	-	-	-
<i>COBLL1</i> (rs13389219)	C	2q24,3	RCC	9880	$2,68 \times 10^{-6}$	(Berndt et al., 2013b)
<i>DNM3</i> (rs1011731)	G	1q24,3	IMC <sup>1</sup> , RCC <sup>2</sup>	77094	$1,72 \times 10^{-10}$	(Heid et al., 2010)
<i>ETV5</i> (rs9816226)	T	3q27,2	IMC	196221	$1,69 \times 10^{-18}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>FAIM2</i> (rs7138803)	A	12q13,12	IMC	200064	$1,63 \times 10^{-17}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>FTO</i> (rs1121980)	A	16q12,2	IMC	16876	$3,6 \times 10^{-8}$	(Loos & Bouchard, 2008)
<i>FTO</i> (rs12149832)	A	16q12,2	IMC	62245	$4,80 \times 10^{-22}$	(Okada et al., 2012)
<i>FTO</i> (rs1558902)	A	16q12,2	IMC, RCC	192344	$2,3 \times 10^{-111}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>FTO</i> (rs17817449)	G	16q12,2	IMC	65406	$4,60 \times 10^{-27}$	(Wen, et al., 2012)
<i>FTO</i> (rs8050136)	A	16q12,2	IMC	72003	$1,1 \times 10^{-47}$	-

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Posición cromosoma	Rasgo	GWAS		Referencia
				Sujetos (n)	P- value	
<i>FTO</i> (rs9939609)	A	16q12,2	CC	159848	$5,4 \times 10^{-43}$	(Kilpeläinen et al., 2011)
<i>GCKR</i> (rs780093)	T	2p23,3	TG <sup>4</sup> , CC <sup>3</sup>	22161	$1,9 \times 10^{-12}$	-
<i>GNPDA2</i> (rs10938397)	G	4p12	IMC	197008	$1,6 \times 10^{-29}$	-
<i>GPRC5B</i> (rs12444979)	C	16p12,3	IMC	239715	$3,27 \times 10^{-21}$	(Kraja et al., 2011)
<i>GRB14</i> (rs10195252)	T	2q24,3	IMC, RCC	77119	$3,23 \times 10^{-10}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>GRB14</i> (rs6717858)	T	2q24,3	IMC, RCC	73137	$2,78 \times 10^{-15}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>HOXC13</i> (rs1443512)	C	12q13,13	IMC, RCC	77165	$3,33 \times 10^{-8}$	(Heid et al., 2010)
<i>HSD17B4</i> (rs10478424)	A	5q23,1	IMC, RCC	73137	$1,02 \times 10^{-5}$	(Randall et al., 2013)
<i>IRS1</i> (rs2943650)	T	2q36,3	% Grasa	76150	$3,80 \times 10^{-11}$	(Heid et al., 2010)
<i>ITPR2</i> (rs718314)	G	12p11,23	IMC, RCC	77167	$2,41 \times 10^{-8}$	(Randall et al., 2013)
<i>LIPC</i> (rs10468017)	T	15q21,3	HDL, CC	22161	$5,5 \times 10^{-8}$	(Kilpeläinen et al., 2011)
<i>LRP1B</i> (rs2890652)	C	2q22,2	IMC	209068	$9,27 \times 10^{-11}$	(Heid et al., 2010)
<i>LRRN6C</i> (rs10968576)	G	9p21,1	IMC	216916	$2,65 \times 10^{-13}$	(Kraja et al., 2011)
<i>LY86</i> (rs1294421)	G	6p25,1	IMC, RCC	77154	$6,31 \times 10^{-9}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>LYPLAL1</i> (rs4846567)	G	1q41	IMC, RCC	77167	$2,37 \times 10^{-12}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>MAP2K5</i> (rs2241423)	G	15q23	IMC	227950	$2,76 \times 10^{-18}$	(Heid et al., 2010)
<i>MAP3K1</i> (rs11743303)	G	5q11,2	IMC, RCC	73137	$2,27 \times 10^{-6}$	(Heid et al., 2010)

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Posición cromosoma	Rasgo	GWAS		Referencia
				Sujetos (n)	P- value	
<i>MC4R</i> (rs12970134)	A	18q21,32	IMC	2684	$4,6 \times 10^{-6}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>MC4R</i> (rs17782313)	C	18q21,32	IMC	110567	$1,10 \times 10^{-20}$	(Randall et al., 2013)
<i>MC4R</i> (rs571312)	A	18q21,32	IMC	203600	$2,22 \times 10^{-40}$	(Chambers et al., 2008)
<i>MC4R</i> (rs6567160)	C	18q21,32	IMC	65406	$2,76 \times 10^{-15}$	(Berndt et al., 2013b)
<i>MTIF3</i> (rs4771122)	G	13q12,2	IMC	198577	$9,48 \times 10^{-10}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>NCAM2</i> (rs11088859)	A	21q21,1	CC	1060	$3,75 \times 10^{-8}$	(Wen, et al., 2012)
<i>NEGR1</i> (rs2815752)	A	1p31,1	IMC	198380	$2,95 \times 10^{-20}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>NFE2L3</i> (rs1055144)	T	7p15,2	IMC, RCC	77145	$1,49 \times 10^{-8}$	(K. Wang et al., 2011b)
<i>NRXN3</i> (rs11624704)	A	14q24,3	RCC	1060	$2,67 \times 10^{-9}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>PLIN1</i> (rs2289487)	T	15q26,1	-	-	-	(Heid et al., 2010)
<i>PRKD1</i> (rs11847697)	T	14q12	IMC	241667	$2,23 \times 10^{-10}$	(K. Wang et al., 2011b)
<i>QPCTL</i> (rs2287019)	C	19q13,32	IMC	194564	$7,56 \times 10^{-15}$	-
<i>RSPO3</i> (rs9491696)	G	6q22,33	IMC, RCC	77164	$2,10 \times 10^{-14}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>SH2B1</i> (rs7359397)	T	16p11,2	IMC	204309	$9,54 \times 10^{-20}$	(Speliotes et al., 2010)
<i>SPRY2</i> (rs534870)	A	13q31,1	% Grasa	70831	$3,2 \times 10^{-8}$	(Kilpeläinen et al., 2011)
<i>TBX15</i> (rs984222)	G	1p12	IMC, RCC	77167	$3,81 \times 10^{-14}$	(Heid et al., 2010)
<i>TFAP2B</i> (rs987237)	G	6p12,3	CC	195776	$1,24 \times 10^{-19}$	(Speliotes et al., 2010)

Gen (rs)	Alelo de riesgo	Posición cromosoma	Rasgo	GWAS		Referencia
				Sujetos (n)	P- value	
<i>TMEM18</i> (rs2867125)	C	2p25,3	IMC	197806	3,71 x 10 <sup>-46</sup>	(Speliotes et al., 2010)
<i>TMEM18</i> (rs6548238)	C	2p25,3	IMC	114643	3,20 x 10 <sup>-26</sup>	(Willer et al., 2009)
<i>TNNI3K</i> (rs1514175)	A	1p31,1	IMC	227900	2,51 x 10 <sup>-13</sup>	(Speliotes et al., 2010)
<i>VEGFA</i> (rs6905288)	A	6p21,1	IMC, RCC	77129	4,72 x 10 <sup>-10</sup>	(Heid et al., 2010)
<i>ZNF259</i> (rs2075290)	C	11q23,3	TG, CC	22161	1,1 x 10 <sup>-16</sup>	(Kraja et al., 2011)
<i>ZNF512; C2orf16</i> (rs1919128)	A	2p23,3	TG, CC	22161	2,0 x 10 <sup>-9</sup>	(Kraja et al., 2011)
<i>ZNRF3-KREMEN1</i> (rs4823006)	A	22q12,1	IMC, RCC	77086	2,41 x 10 <sup>-5</sup>	(Heid et al., 2010)

rs: secuencia de referencia; IMC: Índice de Masa Corporal; RCC: Relación Cintura Cadera; CC: Circunferencia Cintura; TG: Triglicéridos.

Tabla 3. Cálculo de OR y valor *p* entre población Normopeso y Obesa - Normal y población Normopeso y Obesa con glucosa alterada.

Gen (rs)	ON			OG		
	O.R.	<i>p</i> valor	95% CI	O.R.	<i>p</i> valor	95% CI
ADAMTS9-AS2 (rs6795735)	2,69	0,01**	1,3 - 5,6	1,85	0,21	0,8 - 4,2
ADRB3 (rs4994)	1,36	>0,9999	0,3 - 7,0	3,30	0,27	0,8 - 16,6
APOA1 (rs670)	1,28	0,77	0,4 - 3,8	3,30	0,27	0,8 - 16,6
APOA5; ZPR1 (rs2266788)	0,00	0,09	0,0 - 1,3	0,00	0,49	0,0 - 2,1
BDNF (rs10767664)	1,71	0,21	0,8 - 3,7	2,56	0,09	0,9 - 6,5
CCDC121 (rs3749147)	0,93	>0,9999	0,4 - 2,0	0,90	>0,9999	0,4 - 2,1
CETP (rs173539)	2,86	0,35	0,6 - 16,5	1,47	>0,9999	0,3 - 8,5
CLOCK (rs1801260)	2,26	0,49	0,5 - 10,9	0,00	0,49	0,0 - 2,1
COBLL1 (rs13389219)	1,00	>0,9999	0,5 - 2,1	1,88	0,21	0,8 - 4,4
DNM3 (rs1011731)	0,67	0,35	0,3 - 1,3	0,58	0,29	0,2 - 1,3
ETV5 (rs9816226)	3,02	0,03*	1,2 - 7,4	1,59	0,45	0,5 - 4,5
FAIM2 (rs7138803)	0,49	0,08	0,2 - 1,0	0,63	0,39	0,3 - 1,4
FTO (rs8050136)	1,00	>0,9999	0,5 - 2,2	2,44	0,06	1,1 - 5,8
FTO (rs1121980)	0,81	0,69	0,4 - 1,8	2,72	0,02*	1,2 - 6,1
FTO (rs1558902)	0,97	>0,9999	0,5 - 2,1	2,66	0,04*	1,2 - 6,4
FTO (rs9939609)	1,09	0,85	0,5 - 2,3	2,32	0,09	1,0 - 5,2
FTO (rs12149832)	0,95	>0,9999	0,5 - 2,1	2,23	0,09	1,0 - 5,3
FTO (rs17817449)	1,04	>0,9999	0,5 - 2,3	2,44	0,06	1,1 - 5,8
GCKR (rs780093)	1,09	0,85	0,5 - 2,3	1,33	0,53	0,6 - 3,1
GNPDA2 (rs10938397)	0,70	0,36	0,4 - 1,5	0,58	0,21	0,2 - 1,2
GPRC5B (rs12444979)	1,22	0,76	0,4 - 3,7	0,77	0,75	0,2 - 2,7
GRB14 (rs10195252)	1,14	0,86	0,5 - 2,3	1,89	0,15	0,8 - 4,4
GRB14 (rs6717858)	1,05	>0,99	0,5 - 2,1	1,75	0,28	0,7 - 4,2
HOXC13 (rs1443512)	2,90	0,01*	1,3 - 6,3	17,14	<0,0001***	7,5 - 39,1
HSD17B4 (rs10478424)	1,72	0,27	0,7 - 3,9	0,81	0,82	0,3 - 2,1
IRS1 (rs2943650)	1,19	0,71	0,6 - 2,4	0,92	>0,99	0,4 - 2,1
ITPR2 (rs718314)	0,06	<0,0001***	0,0 - 0,2	0,05	<0,0001***	0,0 - 0,2
LIPC (rs10468017)	1,43	0,50	0,6 - 3,5	1,58	0,44	0,6 - 4,6
LRP1B (rs2890652)	0,48	0,18	0,2 - 1,3	0,91	>0,99	0,3 - 2,6
LRRN6C (rs10968576)	1,16	0,84	0,5 - 2,6	0,65	0,47	0,2 - 1,7
LY86 (rs1294421)	1,00	>0,99	0,5 - 2,1	0,41	0,06	0,2 - 0,9
LYPLAL1 (rs4846567)	1,60	0,34	0,6 - 4,1	1,80	0,30	0,7 - 4,9
MAP2K5 (rs2241423)	1,55	0,31	0,7 - 3,5	1,88	0,24	0,7 - 4,7
MAP3k1 (rs11743303)	1,49	0,49	0,6 - 3,8	2,56	0,09	0,9 - 6,5
MC4R (rs571312)	0,85	0,68	0,4 - 1,9	0,53	0,32	0,2 - 1,4

Gen (rs)	ON			OG		
	O.R.	p valor	95% CI	O.R.	p valor	95% CI
MC4R (rs6567160)	1,24	0,68	0,5 - 2,9	1,00	>0,99	0,4 - 2,5
MC4R (rs12970134)	1,32	0,67	0,6 - 3,1	0,83	0,80	0,3 - 2,1
MC4R (rs17782313)	1,13	0,84	0,5 - 2,5	0,77	0,80	0,3 - 2,2
MTIF3 (rs4771122)	1,43	0,42	0,6 - 3,1	0,92	>0,99	0,3 - 2,4
NCAM2 (rs11088859)	Infinito	>0,99	0,2 - Infinito	Infinito	>0,99	0,1 - Infinito
NEGR1 (rs2815752)	0,74	0,56	0,3 - 1,6	0,73	0,65	0,3 - 1,9
NFE2L3 (rs1055144)	1,17	0,83	0,5 - 2,7	1,92	0,23	0,7 - 4,8
NRXN3 (rs11624704)	0,43	0,16	0,2 - 1,1	0,35	0,11	0,1 - 1,0
PLIN1 (rs2289487)	0,75	0,56	0,3 - 1,6	0,63	0,37	0,3 - 1,5
PRKD1 (rs11847697)	2,15	0,66	0,3 - 26,9	1,96	>0,99	0,2 - 28,9
QPCTL (rs2287019)	0,83	>0,99	0,3 - 2,4	0,31	0,06	0,1 - 1,0
RSPO3 (rs9491696)	10,47	<0,0001***	4,5 - 24,9	16,20	<0,0001***	5,4 - 40,9
SEC16B (rs543874)	2,10	0,29	0,6 - 6,1	1,58	0,74	0,4 - 5,2
SEC16B (rs574367)	3,28	0,07	0,9 - 11,0	3,02	0,20	0,8 - 11,0
SH2B1 (rs7359397)	1,54	0,33	0,7 - 3,4	1,35	0,65	0,5 - 3,1
SPRY2 (rs534870)	0,75	0,66	0,3 - 1,7	0,62	0,46	0,2 - 1,6
TBX15 (rs984222)	0,85	0,71	0,4 - 1,8	1,00	>0,99	0,4 - 2,3
TFAP2B (rs987237)	1,80	0,27	0,7 - 4,5	1,75	0,43	0,6 - 4,5
TMEM18 (rs2867125)	2,25	0,07	0,9 - 5,4	1,80	0,34	0,7 - 4,5
TMEM18 (rs6548238)	2,25	0,07	0,9 - 5,4	1,80	0,34	0,7 - 4,5
TNNI3K (rs1514175)	0,82	0,70	0,4 - 1,8	0,97	>0,99	0,4 - 2,3
VEGFA (rs6905288)	0,93	>0,99	0,5 - 2,0	0,70	0,53	0,3 - 1,6
ZNF259 (rs2075290)	Infinito	0,05	1,2 - Infinito	Infinito	0,24	0,5 - Infinito
ZNF512; C2orf16 (rs1919128)	1,07	>0,99	0,5 - 2,3	1,00	>0,99	0,4 - 2,3
ZNRF3-KREMEN1 (rs4823006)	0,92	0,86	0,5 - 1,9	0,84	0,83	0,4 - 1,8

Tabla 4. Adecuación a los objetivos nutricionales de la población española. Perfil calórico, perfil lipídico y otros en función del sexo.

Perfil Calórico	Objetivos nutricionales*	MUJERES (n=67)		HOMBRES (n=41)		Valor p
		Media ± DE	AI n (%)	Media ± DE	AI n (%)	
Proteína (% VCT)	10 - 15 %	16,6 ± 3,5	28 (41,8%)	16,7 ± 3,5	14 (34,1%)	0,317
Lípidos (% VCT)	30 - 35 %	41,8 ± 8,0	10 (14,9%)	42,1 ± 7,9	5 (12,2%)	0,360
HC (% VCT)	50 -55 %	38,9 ± 7,8	7 (10,4%)	38,7 ± 3,8	3 (7,3%)	0,197
Fibra (g/1000 kcal)	>14	11,7 ± 7,7	12 (17,9%)	11,5 ± 7,7	5 (12,2%)	0,137
Azúcar (% VCT)	6 - 10%**	17,9 ± 5,9	6 (8,9%)	18,3 ± 9,5	7 (17,1%)	0,621
<b>Perfil Lipídico</b>						
AGS (% VCT)	≤7 - 8	11.32 ± 2.4	9 (13.43%)	13.06 ± 3.9	4 (9.8%)	0.005
MUFA (% VCT)	20	20.8 ± 16.1	26 (38.8%)	20.9 ± 16.3	19 (46.3%)	0.635
PUFA (% VCT)	5	6.3 ± 4.3	12 (17.6%)	5.2 ± 1.5	12 (29.3%)	0.121
Colesterol (mg)	< 300 mg	347.0 ± 138.6	31 (28,7%)	350,2 ± 137,2	13 (12,0%)	0.074

VCT: valor calórico total; AI: adecuación a la ingesta; HC: hidratos de carbono; AGS: ácidos grasos saturados; MUFAS: ácidos grasos monoinsaturados; PUFAS; ácidos grasos poliinsaturados. Resultados expresados con media ± desviación estándar. La adecuación de la dieta se expresa como el número de individuos que cumplen los objetivos nutricionales. Expresado como n (%). Las diferencias en las variables continuas se examinaron mediante ANOVA para las variables paramétricas y mediante Kruskal-Wallis para las variables no paramétricas. La significación estadística se estableció en un valor p <0,05. \*Objetivos nutricionales para población española según la Sociedad Española de Nutrición comunitaria (SENC,2011). \*\*objetivos nutricionales según OMS y SENC (OMS,2015; SENC, 2011).

Tabla 5. Adecuación a los objetivos nutricionales de la población española. Micronutrientes (vitaminas y minerales) en función del sexo.

	MUJERES (n=67)				HOMBRES (n=41)				Valor p
	IDR	Nivel Maximo	Media ± DE	AI n (%)	IDR	Nivel Maximo	Media ± DE	AI n (%)	
<b>Vitaminas</b>									
Tiamina o vitamina B <sub>1</sub> (mg)	1	-	1.4 ± 0.4	58 (86.6%)	1.2	-	1.87 ± 1.0	34 (80.1%)	0.003
Riboflavina o vitamina B <sub>2</sub> (mg)	1.3	-	1.7 ± 0.4	57 (80.6%)	1.6	-	2.03 ± 0.6	34 (82,9%)	0.001
Niacina o vitamina B <sub>3</sub> (mg)	14	35	31.6 ± 10.2	48 (71.6%)	17	35	37.98 ± 13.9	23 (56,1%)	0.007
Vitamina B <sub>6</sub> (µg)	1.2	25	1.9 ± 0.6	61 (91.0%)	1.5	25	2.41 ± 1.1	38 (92,7%)	0.003
Ácido Fólico (µg)	300	1000	262.0 ± 87.5	20 (29.8%)	300	1000	289.4 ± 129.1	11 (26.8%)	0.192
Vitamina B <sub>12</sub> (µg)	2	-	5.7 ± 4.6	67 (100%)	2	-	6.62 ± 3.3	41 (100%)	0.228
Vitamina C (mg)	60	-	158.5 ± 79.0	62 (92.5%)	60	-	159.7 ± 80.4	39 (95.1%)	0.940
Vitamina A (µg)	600	3000	711.3 ± 432.9	38 (56.7%)	700	3000	856.8 ± 583.3	22 (53.7%)	0.141
Vitamina D (µg)	5	100	4.0 ± 5.4	21 (31.3%)	5	100	3.9 ± 5.3	9 (22.0%)	0.950
Vitamina E (mg)	15	300	5.9 ± 3.5	3 (4.5%)	15	300	10.0 ± 12.0	8 (19.5%)	0.009
<b>Minerales</b>									
Calcio (mg)	1000	2500	756.7 ± 321.2	13 (19.4%)	900	2500	822.0 ± 404.6	16 (39.0%)	0.356
Magnesio (mg)	300	-	318.3 ± 88.9	37 (55.2%)	350	-	361.2 ± 135.0	19 (46.3%)	0.772
Potasio (mg)	3100	-	3423.8 ± 849.6	43 (64.2%)	3100	-	3695.5 ± 1236.5	29 (70.7%)	0.179
Fósforo (mg)	700	-	1436.7 ± 3810	65 (97.0%)	700	-	1655 ± 575.2	39 (95.1%)	0.019
Hierro (mg)	15	-	15.1 ± 4.8	28 (4.7%)	9	-	18.6 ± 8.8	41 (100%)	0.008
Yodo (µg)	150	600	259.5 ± 158.9	43 (64.2%)	150	600	288.0 ± 211.8	23 (56.1%)	0.427
Cinc(mg)	7	25	10.9 ± 3.3	62 (92.5%)	9.5	25	26.6 ± 77.3	28 (68.3%)	0.098
Sodio (mg)	1300	-	3855.0 ± 1300.3	4 (6.0%)	1300	-	4156.8 ± 1779.4	2 (4.9%)	0.312

IDR: ingesta recomendada de referencia; AI: adecuación a la ingesta. Resultados expresados con media ± desviación estándar. Resultados expresados con media ± desviación estándar. Las diferencias en las variables continuas se examinaron mediante T-student para las variables paramétricas y mediante Wilcoxon rank-sum para las variables no paramétricas. La significación estadística se estableció en un valor  $p < 0,05$ . Parámetros para la IDR según FESNAD, 2010; Niveles máximo de ingesta admisible según EFSA, 2009

**ANEXO I: Declaración de Conflicto de Interés**

La doctoranda **DECLARA:**

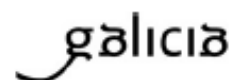
No tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral

Parámetros para la IDR según FESNAD, 2010; Niveles máximo de ingesta admisible según EFSA, 2009

## ANEXO II: Aprobación Comité Ético



Comité de Ética de la Investigación  
Santiago Lugo



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 17 de septiembre de 2019 la modificación del estudio:

**Título:** Obesidad y diabetes en Iberoamérica: factores de riesgo y nuevos biomarcadores patógenos y predictivos

**Versión modificación:** Modificación Protocolo y Documentos de consentimiento informado versión 2 de 12/07/2019

**Promotor/a:** Alberto Cepeda Sáez

**Investigador/a:** Alberto Cepeda Sáez

**Código de Registro:** 2018/270

Y que este Comité acepta de conformidad con sus procedimientos normalizados de trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, que dicha modificación sea incorporada al estudio de investigación mencionado.



**Y HACE CONSTAR QUE:**

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

**Presidente**

**Juan Manuel Vázquez Lago.** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**Vicepresidenta**

**Pilar Rodríguez Ledo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Secretaria**

**Ana Estany Gestal.** Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Secretario Suplente**

**Lorenzo Armenteros del Olmo.** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Vocales**

**María José Alfaro Águila-Real.** Paciente experta. Lugo

**Francisco Campos Pérez.** Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Rosana Castelo Domínguez.** Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**Ricardo García Martínez.** Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Jaime Gulín Dávila.** Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Guillermo José Prada Ramallal** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Jesús Prego Domínguez.** Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**María Mercedes Rodicio García.** Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**Sandra Vidal Martínez.** Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,  
ESTANY GESTAL  
46896853  
Z

Procedo digitalmente  
ESTANY GESTAL  
46896853  
Z

 Xacobeo 2021

## **ANEXO III: Hoja de Información al participante adulto en un estudio de investigación**

### **TÍTULO: OBESIDAD Y DIABETES EN IBEROAMÉRICA: FACTORES DE RIESGO Y NUEVOS BIOMARCADORES PATOGENICOS Y PREDICTIVOS.**

INVESTIGADOR: Alberto Cepeda Sáez

CENTRO: Laboratorio de Higiene, Inspección y Control de Alimentos (LHICA).

El objetivo del presente documento es aportarle la suficiente información sobre un estudio de investigación de tipo experimental (ensayo clínico) en el cual se le invita a participar de manera voluntaria. Este estudio se realizará en el Laboratorio de Higiene, Inspección y Control de Alimentos (LHICA) de la Facultad de Veterinaria de Lugo, de la Universidad de Santiago de Compostela.

En el caso de estar interesado en participar debe leer previamente esta "HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE" (HIP), aclarar cualquier duda que tenga preguntando al investigador y asegurarse de que comprende todos los detalles de este estudio. Incluso, si lo considera necesario, puede llevar este ejemplar, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no. Si está de acuerdo en participar, deberá de firmar el documento "CONSENTIMIENTO INFORMADO" (CI).

Se le recuerda que su participación en este estudio es completamente voluntaria y si en caso de participar decide cambiar de opinión, puede revocar el consentimiento en cualquier momento sin la obligación de dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

#### **¿Cuál es el propósito del estudio?**

La intención de este proyecto es identificar nuevos marcadores biológicos para la predicción y diagnóstico de la diabetes tipo 2 (DM2), mediante herramientas de tratamiento masivo de datos (big data), en países Iberoamericanos.

#### **¿Por qué me ofrecen participar a mí?**

Para llevar a cabo este estudio, se necesita obtener datos y muestras de la población Iberoamericana en general y se considera que usted cumple con estos requisitos si tiene:

- nacionalidad española
- edad entre 45-70 años
- hombres/mujeres

Sin embargo, la selección de personas invitadas a participar depende de unos criterios descritos en el protocolo de investigación, si se encuentra dentro de las siguientes situaciones de exclusión debe de abstenerse de participar en este ensayo:

- Pacientes que consuman medicación que afecte a la termorregulación corporal (antitérmicos, etc) y también aquellos que estén consumiendo alfa-adrenérgicos, anfetaminas, anticolinérgicos, antihistamínicos, benzodiazepinas, betabloqueantes, calcio antagonistas, cocaína, neurolépticos, fenotiacinas y antidepresivos tricíclicos,
- Edad menor de 45 años o mayor de 75 años,
- Mujeres embarazadas.
- Personas con discapacidad mental.
- Sólo en la primera parte del estudio (Epidemiológica: encuestas iniciales, PTOG): diagnosticados con diabetes (cualquier tipo), pues se trata de identificar aquellos pacientes con probabilidad de presentar esta enfermedad.

Para las siguientes actividades sí se necesitarán sujetos diagnosticados con DM2 y/o obesidad.

Todas las mediciones y extracciones que se realicen en el marco de este estudio son específicas para participar en el mismo y no serán utilizadas para ningún otro fin sin el consentimiento del participante.

#### **¿En qué consiste mi participación?**

Mi participación, hasta donde yo lo permita, consistirá en:

- Realizaré encuestas (Findrisk, socioeconómica y antecedentes familiares),

- Consentiré en que tomen mis datos de peso, talla, medida de la cintura, tensión arterial,
- Haré la Prueba de la Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG),
- Realizaré encuestas nutricionales relacionadas con mi alimentación,
- Permitiré que se tomen muestras mías, siguiendo las indicaciones del investigador, por ejemplo:
  - \*acudiré en ayunas para que el personal cualificado tome muestras sanguíneas,
  - \*yo proporcionaré las muestras de heces y orina cuando me lo indiquen, en los anaclines que me facilitarán,
  - \*yo proporcionare muestras de pelo, aproximadamente cerca de 100 pelos que serán recogidos de diferentes zonas de la cabeza.

\* acudiré los días indicados para que el personal investigador me tome muestras de saliva y de la cara interior de la mejilla con torundas estériles.

Mi participación de forma secuencial y hasta donde yo lo permita, será todo el tiempo que dure el estudio (aproximadamente 3 años) o más si el estudio se amplía.

El promotor o investigador puede decidir finalizar el ensayo antes de lo previsto o interrumpir mi participación por motivos de seguridad, o por mi incumplimiento de los procedimientos de estudio.

El proceso de toma de muestras será realizado por personal sanitario cualificado y por los investigadores que realizan esta función de manera habitual.

Las muestras obtenidas serán analizadas de manera confidencial en el Laboratorio de Higiene, Inspección y Control de Alimentos (LHICA) de la Universidad de Santiago de Compostela y, cuando sea el caso, en laboratorios externos autorizados para la realización de cada tipo de análisis indicado en el estudio:

- Las muestras de sangre y orina se utilizarán para obtener datos bioquímicos generales, hormonas y parámetros de inflamación específicos,
- Las muestras de heces se utilizarán para el análisis de la microbiota intestinal,
- Las muestras de cabello serán utilizadas para medir la cantidad de la hormona cortisol presente en la persona,
- Las muestras de la boca se utilizaran para evaluar mi riesgo genético de desarrollar diabetes tipo 2 según el test *DIABETESprevent* (PATIA) y el riesgo genético de desarrollar obesidad en el LHICA.

### **¿Qué riesgos o inconvenientes tienen estas pruebas?**

No existe evidencia de efectos negativos en personas sanas ni en aquéllas que no hayan sido mencionadas en los criterios de exclusión del protocolo presentado en el marco de este documento. No obstante, debe tenerse en cuenta que al realizarse una toma de muestra sanguínea en ayunas o durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, se pueden presentar efectos secundarios pasajeros como la sensación de mareo.

### **¿Obtendré algún beneficio por participar?**

No se espera que usted pueda obtener beneficio directo por participar en el estudio. El único beneficio buscado, en general, es descubrir nuevos marcadores predictivos de la DT2 en la población Iberoamericana con la esperanza de que en el futuro tenga aplicación para promover una alimentación más adecuada y un mejor estado de salud.

### **¿Qué alternativas a esta intervención existen?**

Existe la alternativa de que usted no participe en el estudio, ya que tal y como se especificó anteriormente, la participación es totalmente voluntaria. En caso de prefiera usted no participar en el estudio, su salud no se verá perjudicada.

### **¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?**

Si usted lo desea, le facilitaremos un resumen de los resultados del estudio cuando finalicen.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen a usted si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos deberían ser comentados con su médico o con el promotor del estudio.

### **¿Se publicarán los resultados de este estudio?**

Los resultados de este estudio podrán ser publicados en publicaciones científicas para su difusión y/o darse a conocer en foros científicos, pero en ningún caso se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

### **¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?**

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador, los monitores del estudio en representación del promotor, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa de nuestro país.

### **¿Qué ocurrirá con las muestras obtenidas?**

Los datos y análisis de las muestras que son tan necesarias para llevar a cabo este estudio pueden ser de mucha utilidad para mejorar la salud de las personas. Sus datos/muestras serán recogidos y conservados del siguiente modo:

- Seudonimizados (cifrados con “clave secreta”): la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional (en este caso la clave secreta). Esta información estará a cargo del Investigador Principal de este estudio y sólo pueden acceder a ella los miembros del equipo investigador y las autoridades sanitarias en el ejercicio de sus funciones, ya que tienen el deber de guardar la confidencialidad.

El responsable de la custodia de las muestras es el promotor del ensayo, el profesor Dr. Don Alberto Cepeda Sáez, y serán almacenadas en el Laboratorio de Higiene, Inspección y Control de Alimentos (LHICA) de la Facultad de Veterinaria de Lugo. Parte de los análisis serán realizados en laboratorios externos autorizados, por lo que eventualmente estas muestras estarán en dichos laboratorios, en todos los casos las muestras irán codificadas de forma que en ningún momento en ellos se pueda conocer la identidad del sujeto de estudio.

Respecto a las muestras biológicas: las muestras biológicas perecederas (sangre, orina) se destruirán al finalizar este estudio según normas de la USC. Sólo se solicita consentimiento del participante para la conservación futura en congelación y codificadas, de las siguientes muestras: extractos conteniendo ADN-bacteriano procedente de heces y extractos de ADN procedente de la saliva, para posibles futuros estudios.

La normativa que regula el tratamiento de datos/muestras de personas, le otorga al participante el derecho a acceder a éstos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. Para ejercer estos derechos puede el participante dirigirse al Investigador Principal de este estudio en el correo electrónico: [alberto.cepeda@usc.es](mailto:alberto.cepeda@usc.es) y/o tfo 982-822484.

En el caso de que alguna de esta información se transmita a terceros y/o a otros países, se realizará codificada y con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos/muestras recogidos serán eliminados o guardados seudonimizados (codificados) para su uso en futuras investigaciones, según lo que cada participante escoja en la hoja de Consentimiento Informado (C.I.).

**¿Qué ocurrirá si hay alguna consecuencia negativa de la participación?**

No se espera que este estudio pueda tener ninguna consecuencia negativa para usted.

**¿Existen intereses económicos en este estudio?**

No existe interés económico si no meramente científico. El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Usted no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes: en este caso, usted no participará de los beneficios económicos originados.

**Muchas gracias por su colaboración.**

versión: ver 1 Data 22/06/2018

## ANEXO IV: Documento de Consentimiento Informado para la participación en un estudio de investigación

TÍTULO: ***Obesidad y Diabetes en Iberoamérica: factores de riesgo y nuevos biomarcadores patogénicos y predictivos.***

Yo, \_\_\_\_\_

- Leí la "HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE" (HIP) del estudio antes mencionado, pude conversar con el equipo investigador y realizar todas las preguntas necesarias para comprender las condiciones de participación en este estudio y considero que recibí suficiente información,
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte a mi atención médica,
- Acepto el uso de mis datos/muestras en las condiciones detalladas en la "HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE".
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Respecto a la conservación y utilización futura de los datos y/o muestras, detalladas en la "HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE",

- NO accedo a que mis datos y/o muestras sean conservados una vez finalizado el presente estudio.
- Sí accedo a que mis datos y/o muestras sean conservados una vez finalizado el presente estudio, siempre y cuando sea imposible identificarlos por ningún medio, incluso para los investigadores.
- Sí accedo a que mis datos y/o muestras sean conservados para usos posteriores en líneas de investigación relacionadas con la presente bajo las condiciones de codificación mencionadas en la HIP.

En lo referente a los resultados de las pruebas llevadas a cabo en el presente estudio,

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas.
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas.

El/la participante,

El/la investigador/a,

**Fecha:**

**Fecha:**

**Fdo.:**

**Fdo.:** Alberto Cepeda Sáez

Versión: ver.1      Data: 22/06/18



Deberán firmarse dous modelos, un será entregado ao participante e outro será conservado polo responsable do estudo de investigación

## ANEXO V: Test FINDRISC



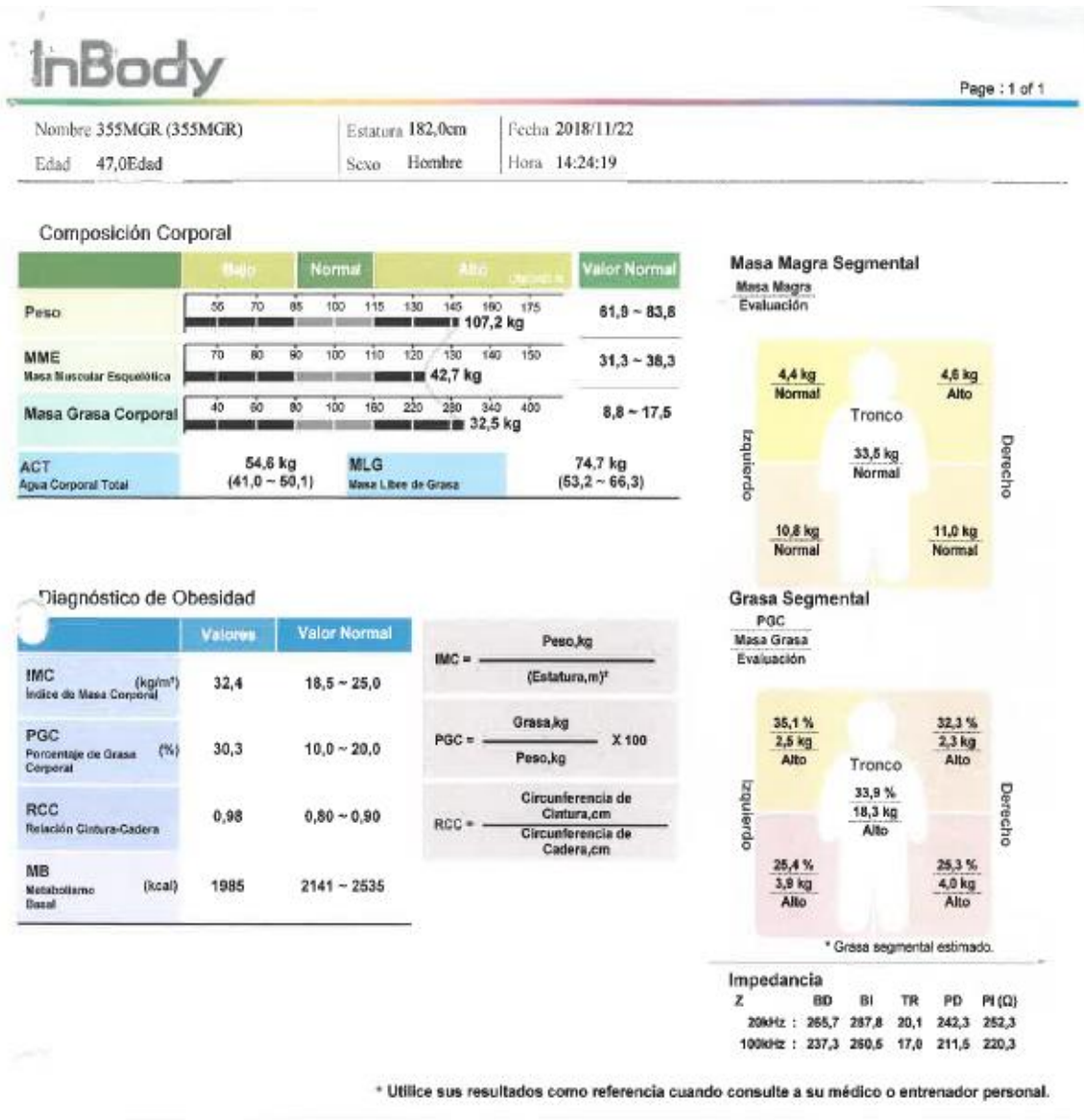
Nº código Paciente: \_\_\_\_\_

### Test FINDRISC

(Señala la respuesta adecuada con una X)

1. ¿Qué edad tiene?: \_\_\_\_\_ años.
  - Menos de 40 años → 0 puntos
  - Entre 40 y 49 años → 1 punto
  - Entre 50 y 59 años → 2 puntos
  - 60 años o más → 3 puntos
  
2. Sexo
  - Mujer → 1 punto
  - Hombre → 0 puntos
  
3. ¿Cuál es tu peso?: \_\_\_\_\_ kg.
  
4. ¿y su altura?: \_\_\_\_\_ m.   
$$\text{IMC} = \text{Peso} / \text{altura}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$$
  - Menos de  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$  → 0 puntos
  - Entre  $25 - 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  → 1 punto
  - Más de  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  → 3 puntos
  
5. Perímetro de la cintura por debajo de las costillas ( normalmente a nivel del ombligo): \_\_\_\_\_
  - Hombres**
    - Menos de 94 cm → 0 puntos
    - Entre 94 – 102 cm → 3 puntos
    - Más de 102 → 4 puntos
  - Mujeres**
    - Menos de 80 cm → 0 puntos
    - Entre 80 y 88 cm → 3 puntos
    - Más de 88 cm → 4 puntos
  
6. ¿Realiza habitualmente al menos 30 minutos de actividad física, en el trabajo y/o en el tiempo libre?:
  - Si → 0 punto
  - No → 2 puntos
  
7. ¿Con qué frecuencia come verduras o frutas?:
  - Todos los días → 0 puntos
  - No todos los días → 1 punto
  
8. ¿Toma en la actualidad o ha tomado alguna vez medicación para controlar la hipertensión de forma regular?
  - Si → 2 punto
  - No → 0 puntos
  
9. ¿Le ha detectado alguna vez valores de glucosa altos (por ejemplo en un control médico, durante una enfermedad, durante el embarazo)?
  - Si → 5 puntos
  - No → 0 puntos
  
10. ¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o 2) a alguno de sus familiares directos u otros parientes?
  - No → 0 puntos
  - Si → abuelos, tios o primos hermanos → 3 puntos
  - Si → Padres, hermanos o hijos → 5 puntos

# ANEXO VI: Informe de Antropometría



## ANEXO VII: INFORME ANÁLISIS BIOQUÍMICOS (BIOMIG)



Registro	: 20/12/2018	<b>00358983</b>	Nombre	: - -, 222WSR
Habitación	:		Doctor	:
Origen	: POLUSA		DNI	:
Empresa	:		Compañía	: FACULTAD DE VETERINARIA / POLUSA
Comentario	:			

<b>Análisis</b>		<b>Resultado</b>	<b>Unid.</b>	<b>Val. Ref.</b>
<b><u>BIOQUÍMICA SUERO</u></b>				
Glucosa	*	<b>125</b>	mg/dL	[ 65 - 110 ]
Creatinina		0,91	mg/dL	[ < 1,3 ]
Colesterol total		187	mg/dL	[ < 200 ]
Triglicéridos		130	mg/dL	[ < 200 ]
HDL - Colesterol		43	mg/dL	[ 30 - 70 ]
LDL - Colesterol		118	mg/dL	[ < 160 ]

### **LABORATORIO EXTERNO (REFERENCE LABORATORY)**

Insulina basal		13,6	μUI/mL	[ 3 - 25 ]
----------------	--	------	--------	------------

### **BIOQUÍMICA ESPECIAL**

HEMOGLOBINA GLICOSILADA		
Hemoglobina glicosilada (NGSP)	11,0	%
Hemoglobina glicosilada (IFCC)	97	mmol/mol

Diabetes = ó > 6,5% (48 mmol/mol)  
 Riesgo incrementado para diabetes 5,7 - 6,4% (39 - 47 mmol/mol)

Lugo, martes, 1 de diciembre de 2020

VALIDADO POR DIRECTOR MÉDICO

## ANEXO VIII: INFORME ANÁLISIS GENÉTICA (PATIA)

# DIABETESpredict®

LA GENÉTICA AL SERVICIO DE LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

## Informe de resultados

20DM174

Fecha edición: 28/08/2020  
Test: Genotipado

Clave: 350ALAE5  
Iniciales: 350ALAE5  
Fecha nacimiento N/A  
**Antecedentes familiares DT2: Si**  
**IMC (Índice Masa Corporal): 30,19 kg/m<sup>2</sup>**

Página 1 de 4

### RESULTADO

## RIESGO GENÉTICO DE DIABETES TIPO 2



### Servicio atención post-test

Si lo desea puede solicitar una consulta llamando al 943 324 673  
o en el email: [consulta@patiadiabetes.com](mailto:consulta@patiadiabetes.com)

# DIABETESpredict®

## LA GENÉTICA AL SERVICIO DE LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2 Informe de resultados

200M174

Página 2 de 4

Fecha edición: 28/08/2020  
Test: Genotipado

Clave: 350ALAE5  
Iniciales: 350ALAE5  
Fecha nacimiento N/A  
**Antecedentes familiares DT2: Si**  
**IMC (Índice Masa Corporal): 30,19 kg/m<sup>2</sup>**

### Genotipo

Genes	Genotipos
SLC16A11	G T
INS-IGF2	T T
HNF1A	G G
WFS1	G G
SLC30A8	A G
PPARG	C C
IGF2BP2	G G
CDKAL1	A A
ADCY5	T T
JAZF1	A A
HHEX/IDE	C T
KCNJ11	C C
KCNQ1	C T
TCF7L2	T C
FTO	T T
CDKN2A/B	C T

Red: risk copy  
Black: no risk copy

#### GENES

WFS1  
ADCY5  
TCF7L2  
INS-IGF2  
HNF1A  
SLC30A8  
IGF2BP2  
CDKAL1  
JAZF1  
HHEX/IDE  
KCNJ11  
KCNQ1  
CDKN2A/B

#### GENES

PPARG  
FTO  
SLC16A11



Se han detectado dos copias de polimorfismos de riesgo en los genes: INS-IGF2, WFS1, ADCY5, PPARG; estos polimorfismos se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Adicionalmente, se ha detectado una copia de polimorfismos también asociados a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en los genes: SLC30A8, HHEX/IDE, KCNQ1, TCF7L2, CDKN2A/B, SLC16A11.

**Metodología:** 16 variantes genéticas (polimorfismos) fueron analizadas a través de una metodología de alta precisión TaqMan OpenAmpers. Estas 16 variantes tienen relevancia en el desarrollo de diabetes tipo 2 y se asocian a un incremento en el riesgo genético de DT2.

**Esta prueba no diagnostica diabetes tipo 2.** La diabetes tipo 2 debe ser diagnosticada por un médico. Estos resultados por sí solos no significan que usted o su familia tenga o vaya a desarrollar diabetes tipo 2. Estos resultados deben ser valorados en conjunto con el historial médico personal y familiar, los resultados de exámenes físicos y otras pruebas clínicas y de laboratorio. Esta prueba no prescriba opciones terapéuticas. La diabetes tipo 2 debe ser tratada por un médico. Esta prueba no excluye el riesgo de que usted o su familia pueda desarrollar otras enfermedades.

#### REFERENCIAS

Nature 2014, 506(7486):97-101.  
JAMA 2014, 311(22):2305-2314.  
Nat Genet. 2014, 46(3):234-244.  
Nat Genet. 2012, 44(9):981-990.  
PLoS Genet. 2015, 11(12):e1005696.  
Diabetes 2014, 63(6):2158-2171.  
N Engl J Med 2010, 363(240):2339-235

I.B.T. Jamie Mellisa Marín Medina  
DGP 9744533

patia

Patia Europe S.L Paseo Mikeletegi 69. 20009. San Sebastián. Spain.  
contacto@patiadiabetes.com Tel. +34 943324673 www.patiadiabetes.com

USC  
UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA

# ANEXO IX: PLANTILLA ENCUESTA NUTRICIONAL 72 HORAS



CÓDIGO PARTICIPANTE: _____ FECHA: ___/___/____ DÍA DE LA SEMANA: _____	<b>1</b>
--	----------

	SI	NO	ALIMENTOS (Comidas y bebidas)	CANTIDAD CONSUMIDA
<b>DESAYUNO</b>				
<b>RECOMENDACIONES:</b> No se olvide de si ha consumido: - Café (con/sin leche desnatada/semidesnatada/entera y con/sin azúcar/edulcorantes. - Infusiones o téis (con/sin azúcar/edulcorante) - Zumo (exprimido/concentrado) - Pan (tostadas con/sin aceite/tomate/mantequilla....) - Lácteos (yogures sin/con azúcar, queso fresco/curado....) - ...				
<b>MEDIA MAÑANA</b>				
<b>RECOMENDACIONES:</b> No se olvide de si ha consumido: - Café (con/sin leche desnatada/semidesnatada/entera y con/sin azúcar/edulcorantes. - Infusiones o téis (con/sin azúcar/edulcorante) - Pinchos/tapas - Pieza de fruta				
<b>COMIDA</b>				
<b>RECOMENDACIONES:</b> - Describa de la manera más detallada posible los platos de comida que ha tomado: ingredientes, guarnición... - Anote también si el alimento era sin sal, sin azúcares... - Anote el tipo de preparación: precocinado, industrial... - Anote el método de preparación: frito, a la plancha, cocido...				







La diabetes y la obesidad son dos enfermedades crónicas estrechamente relacionadas cuya prevalencia está aumentando rápidamente en todo el mundo. Esta investigación aborda el estudio en población gallega de los factores de riesgo de estas patologías, desde diferentes perspectivas mediante una evaluación sanitaria multifactorial (bioquímica, antropométrica, genética y microbiota intestinal), ya que es fundamental determinar qué parámetros tienen carácter predictivo para la identificación precoz de los individuos que presentan un mayor riesgo de padecer estas afecciones, siendo un punto clave para aplicar de forma temprana estrategias de prevención que puedan retrasar la aparición de dichas patologías.