



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud

Influencia de los factores cronobiológicos y
neuroendocrinos en la regulación del apetito y el
tratamiento de la obesidad

Autor:

D. Joaquín Santiago Galindo Muñoz

Directores:

Dr. D. Juan José Hernández Morante

Dra. D^a. María del Carmen Barberá Ortega

Dra. D^a. María de la Encarnación de la Veracruz Rubio
Fernández

Murcia, mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud

Influencia de los factores cronobiológicos y
neuroendocrinos en la regulación del apetito y el
tratamiento de la obesidad

Autor:

D. Joaquín Santiago Galindo Muñoz

Directores:

Dr. D. Juan José Hernández Morante

Dra. D^a. María del Carmen Barberá Ortega

Dra. D^a. María de la Encarnación de la Veracruz Rubio
Fernández

Murcia, mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Juan José Hernández Morante, la Dra. D^a. María del Carmen Barberá Ortega y la Dra. D^a. María de la Encarnación de la Veracruz Rubio Fernández como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Influencia de los factores cronobiológicos y neuroendocrinos en la regulación del apetito y el tratamiento de la obesidad” realizada por D. Joaquín Santiago Galindo Muñoz en el Departamento de Enfermería, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firman, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 Y 778/98, en Murcia a 31 de mayo de 2017

Dr. D. Juan José
Hernández Morante

48397802Y

Dra. D^a. María del Carmen
Barberá Ortega

47064812G

Dra. D^a. María de la
Encarnación de la Veracruz
Rubio Fernández

27485032D

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de la obesidad está alcanzando unas cifras extremadamente elevadas a nivel mundial. Pero quizá, el dato más sorprendente es que los años 2020-2030 el porcentaje de individuos con sobrepeso se incrementará hasta casi un 60%. Desafortunadamente, aunque se han propuesto muchos tratamientos (nutricional, farmacológico, quirúrgico), el gran inconveniente es que no son efectivos a largo plazo. Aunque la obesidad se produce por una ingesta calórica mayor a las necesidades, este equilibrio está influenciado por múltiples factores, entre los que cabe destacar los fisiológicos, genéticos y sobre todo aquellos relacionados con los hábitos saludables. Recientemente, los factores neurocognitivos y cronobiológicos están acaparando la atención por su influencia sobre la obesidad.

Objetivos: Evaluar la influencia de los factores cronobiológicos y neurocognitivos en la regulación del apetito y la eficacia del tratamiento de la obesidad.

Material y métodos: en la fase 1 desarrollamos una aplicación para la determinación subjetiva del apetito. En las fases 2 y 3, analizamos los factores cronobiológicos relacionados con los ritmos de hambre/saciedad y su relación con los hábitos alimentarios, lo que nos llevó a realizar en la fase 4 un ensayo clínico aleatorizado para analizar la eficacia de una dieta ajustada al cronotipo. En la fase 5 estudiamos la influencia de la obesidad y la pérdida de peso sobre las funciones ejecutivas, y finalmente en la fase 6 realizamos otro ensayo clínico aleatorizado para determinar la efectividad del entrenamiento de las funciones ejecutivas sobre la pérdida de peso.

Resultados y discusión: Fase 1: el análisis ANOVA de medidas repetidas indicó que no había diferencias significativas en cuanto al método de medida (P-P o Dietavisa®) o en cuanto a la composición de la comida (HC o HF) ($p > 0,050$ en todos los casos) para las puntuaciones de hambre, deseo de comer o saciedad. Los coeficientes de correlación mostraron un alto acuerdo entre ambos métodos (R^2 de 0,94-0,98), así como los resultados de la prueba de Bland-Altman. Fase 2: dentro del grupo normopeso, los sujetos matutinos ingirieron la mayor parte de su energía y nutrientes en el desayuno y en la comida, mientras que los sujetos vespertinos mostraron una mayor ingesta en la cena, coincidiendo con sus

cronotipos. Se observó una interacción significativa entre el cronotipo y el índice de masa corporal en cuanto a la energía y tipo de nutrientes consumidos durante la cena ($p < 0,050$ en todos los casos), así la ingesta de alimentos en la cena fue mayor en los sujetos vespertinos normopeso. Fase 3: el nivel basal de GLP-1 fue significativamente menor en sujetos normopeso ($p = 0,003$); además, el análisis de *cosinor* reveló una mayor amplitud ($p = 0,040$) y la variación diaria de GLP-1 (47%) en estos sujetos. El análisis ANOVA mostró una falta de ritmicidad en los pacientes con sobrepeso/obesidad. Fase 4: el tratamiento en el grupo CRONO produjo una mayor reducción de peso (-10,0% y -8,4% respectivamente $p = 0,042$), IMC (3,2 y 2,6 respectivamente $p = 0,048$) y demás parámetros antropométricos que en el grupo CONTROL. Fase 5: los sujetos con normopeso presentaron mejor rendimiento en las funciones ejecutivas que los sujetos con sobrepeso/obesidad, especialmente en las dimensiones de atención selectiva ($p = 0,005$) y toma de decisiones ($p = 0,013$). La pérdida de peso indujo una mejora de todas las funciones ejecutivas ($p < 0,002$ en todos los casos). Fase 6: el tratamiento en el grupo COGNITIVO produjo una mayor reducción de peso (-9,91% y -8,34% respectivamente $p = 0,035$) y del perímetro de la cintura (10,2 y 7,13 cm respectivamente $p = 0,009$) y demás parámetros antropométricos que en el grupo CONTROL.

Conclusiones: La nueva aplicación (Dietavisa[®]), fue capaz de determinar con precisión las puntuaciones subjetivas de apetito. El cronotipo y el grado de obesidad no sólo se relacionaron con la ingesta diaria total, sino con el momento de la ingesta de energía y de nutrientes. Además, los sujetos con sobrepeso/obesidad mostraron un patrón dietético alterado, desalineado con sus ritmos fisiológicos. Esta cronodisrupción se manifestó en una interrupción del ritmo diurno de síntesis de GLP-1, que empeoran con el sobrepeso. Realizar una dieta con una distribución calórica ajustada al cronotipo ha resultado más eficaz en la disminución del porcentaje de peso total perdido. La pérdida de peso influye de forma significativa en la mejora de las funciones ejecutivas. El entrenamiento ejecutivo junto a una intervención nutricional favorece un mayor porcentaje de peso total perdido.

Palabras Clave: Obesidad, Regulación del apetito, Cronotipo, Funciones ejecutivas, Entrenamiento cognitivo.

ABSTRACT

Introduction: obesity prevalence is reaching extremely high levels worldwide. Perhaps, the most surprising fact is that in the 2020-2030, the percentage of overweight individuals will increase to almost 60%. Unfortunately, although many treatments have been proposed (nutritional, pharmacological, surgical), the main drawback is that they are not effective in the long-term. Even though obesity is produced by a greater energy intake than of needs, this balance is influenced by many factors, including physiological, genetic and especially those related to healthy habits. Recently, neurocognitive and chronobiological factors are being highlighted for their influence on obesity.

Objectives: To evaluate the influence of chronobiological and neurocognitive factors on the regulation of appetite and the efficacy of the treatment of obesity.

Material and methods: in phase 1 we developed an application for the determination of subjective appetite sensations. In phases 2 and 3, the chronobiological factors related to the rates of hunger/satiety and its relationship with eating habits were analyzed, which led us to carry out in phase 4 a randomized clinical trial to analyze the efficacy of a Chronotype adjusted diet. In phase 5 the influence of obesity and weight loss on executive functions was also studied, and finally in phase 6 we conducted other randomized clinical trial to determine the effectiveness of executive function training on weight loss.

Results and discussion: Phase 1: repeated measures ANOVA indicated that there were no significant differences in the method of measurement (P-P or Dietavisa[®]) or in the composition of the meal ($p > 0.050$ in all cases) for scores of hunger, desire to eat or satiety. The correlation coefficients showed a high agreement between both methods (R^2 of 0.94-0.98), as well as the results of the Bland-Altman test. Phase 2: In the normal-weight group, morning subjects ate most of their energy and nutrients at breakfast and in the meal, while evening subjects showed a higher intake at dinner, in line with their chronotypes. There was a significant interaction between chronotype and body mass index in terms of energy and nutrients consumed during dinner ($p < 0.050$ in all cases); however, in overweight subjects the situation was the reverse. Phase 3: baseline GLP-1 levels were significantly lower in normal-weight subjects ($p = 0.003$); in addition,

the analysis of cosinor revealed greater amplitude ($p=0.040$) and daily variation of GLP-1 levels (47%) in these subjects. ANOVA analysis showed a lack of rhythmicity in overweight/obese patients. Phase 4: treatment in the CRONO group produced a greater weight reduction (-10.0% and -8.4%, respectively, $p=0.042$), BMI (3.2 and 2.6 respectively $p=0.048$) and other anthropometric parameters than in the CONTROL group. Phase 5: normal-weight subjects presented better performance in executive functions than overweight/obese subjects, especially in the dimensions of selective attention ($p=0.005$) and decision making ($p=0.013$). Weight loss induced an improvement in all executive functions ($p<0.002$ in all cases). Phase 6: executive function treatment in the COGNITIVE group produced a greater weight reduction (-9.91% and -8.34%, respectively, $p=0.035$) and waist circumference (10.2 and 7.13 respectively $p=0.009$) and other anthropometric parameters than in the CONTROL group.

Conclusions: the new application (Dietavisa[®]) was able to accurately determine the subjective appetite scores. The chronotype and the degree of obesity were not only related to the total daily intake, but to the moment of energy and nutrient intake. In addition, overweight / obese subjects showed an altered dietary pattern, misaligned with their physiological rhythms. This chronodisruption was manifested in an interruption of the daytime rhythm of GLP-1 synthesis, which worsened with overweight/obesity. A diet with a caloric distribution adjusted to the chronotype was more effective in reducing the percentage of total weight lost. Weight loss significantly influences the improvement of executive functions. Executive training along with a nutritional intervention favors a greater percentage of total weight lost than a conventional hypocaloric diet.

Key words: Obesity, Appetite regulation, Chronotype, Executive functions, Cognitive training.

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, dar gracias a Dios por darme la oportunidad de vivir y cumplir un sueño.

Llegados a este punto y echando la vista atrás, me doy cuenta de la cantidad de personas que me han ayudado y han contribuido, de manera desinteresada, a poder llevar a cabo este trabajo. Ciertamente son muchas y a todas ellas quisiera en estas líneas mostrarle mi más sincero y absoluto agradecimiento.

A mis padres Cayetano y María Teresa por haber tenido mucha paciencia conmigo, por haberme educado, por quererme tanto como me consta que me quieren, por haber hecho de mí, la persona que soy. No sé si en algún momento llegaron a pensar que su hijo llegaría a realizar una Tesis Doctoral, pero lleno de orgullo quiero dedicársela a ellos.

A Carmen María, mi futura esposa, por quererme, por aguantarme, por comprenderme, por tranquilizarme, por no dejarme que nunca arrojara la toalla, por animarme, por estar tan pendiente de mí, por cuidarme. Muchas gracias Carmen, gran parte de esta Tesis es tuya.

A mis hermanos María Teresa, Cayetano y Jesús y sus respectivas parejas, Francisco, Mariola, Eva, por vuestra preocupación y por vuestros ánimos.

A mis directores de Tesis, María del Carmen Barberá, María de la Encarnación de la Veracruz Rubio, Juan José Hernández, por todo lo que me habéis enseñado, por vuestra paciencia, por ser tan cercanos y accesibles, por vuestra dirección, por todo el trabajo duro que habéis hecho conmigo. Quiero tener un especial agradecimiento con Juan José por darme un voto de confianza incluso cuando no tenía ni idea de que hacer mi trabajo fin de máster, por ayudarme a crecer profesionalmente, por estar ahí cuando lo he necesitado, por decirme las cosas claras, por reprenderme cuando ciertamente me lo he

merecido, por acogerme en su casa junto a su familia, por acompañarme de muy cerca en este camino largo y sinuoso, que ha sido la realización de este trabajo y sobre todo por su amistad.

A Isabel López y a Ana María, por su colaboración y asesoramiento en las pruebas a utilizar para medir las funciones ejecutivas.

A todos mis compañeros y amigos por vuestro ánimo y cariño. Si soy sincero realizando este trabajo me he dado cuenta de la cantidad de gente que me aprecia y que no era consciente. En especial agradecer la ayuda a Toñi (una de las 100 mujeres más influyentes de Murcia) y a Aarón por todos esos sábados y fiestas de guardar que han estado a las 8:00h de la mañana ayudándome en las extracciones de sangre, incluso después de una guardia de 24h. También a todos los compañeros que os habéis volcado conmigo y os habéis prestado a ayudarme (dando vuestra propia sangre) para que pudiese alcanzar la tan necesaria muestra: Inma, Charo, Maleny, Sole, Isabel, Adriana, Maravillas y Dani. A este último agradecerle los descansos con café, entre redactar resultados, discusión..., y todo lo muchísimo que además me ha acompañado, animado y ayudado, (por no nombrar el control + mayúscula + espacio).

A todos los pacientes que han participado en este trabajo, por confiar en mí, por seguir mis indicaciones, por su compromiso con el estudio, por sus ánimos, porque sin vosotros todo esto no hubiese sido posible, ni tendría sentido. De todos he aprendido algo y espero haberos aportado algo más que la simple ayuda para perder peso. Además, con muchos ellos, ha nacido una buena amistad, como la de Toñi que todos los días me anima renglón a renglón.

A Juan Luis propietario de la empresa "KFTO SL", por toda la ayuda suministrada para realizar los estudios, sin pedir nada a cambio.

Hay muchas personas que no he nombrado, pero estoy seguro que ellas se reconocen en estos agradecimientos.

“El mérito real, como un río, cuanto más profundo es, menos ruido hace”
Edward Frederick Halifax (1881-1959)

ÍNDICE GENERAL

SIGLAS Y ABREVIATURAS	XXIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XXV
ÍNDICE DE TABLAS	XXIX
ÍNDICE DE ANEXOS	XXXIII
I - INTRODUCCIÓN	35
1.1. OBESIDAD.....	37
1.1.1. Definición y diagnóstico de obesidad	37
1.1.2. Prevalencia de obesidad	42
1.2. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD	47
1.2.1. Tratamiento dietético y modificación de estilos de vida	48
1.2.2. Tratamiento cognitivo-conductual	51
1.2.3. Tratamiento farmacológico y quirúrgico	54
1.3. ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD	61
1.3.1. Enfermedades metabólicas.....	61
1.3.1.1. <i>Síndrome metabólico.....</i>	61
1.3.1.2. <i>Diabetes mellitus.....</i>	63
1.3.2 Enfermedades cardiovasculares.....	64
1.3.3. Otras enfermedades asociadas a la obesidad	68
1.4. RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LAS ALTERACIONES COGNITIVAS	70
1.4.1. Diferencia entre funciones cognitivas y funciones ejecutivas.....	70
1.4.2. Alteración de las funciones cognitivas en la obesidad	72
1.4.3. Alteración de las funciones ejecutivas en la obesidad.....	76
1.5. FACTORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD.....	78
1.5.1. Factores genéticos y hormonales	78
1.5.2. Factores psicológicos y sociales	80

1.5.3. Otros factores	82
1.6. ETIOGENIA DE LA OBESIDAD: REGULACIÓN DEL APETITO.....	83
1.6.1. Regulación a corto y a largo plazo	83
1.6.1.1. <i>Saciedad a corto plazo: señales del tracto gastrointestinal y el hígado</i>	83
1.6.1.2. <i>Saciedad a largo plazo: señales adiposas</i>	85
1.6.2. Control neuronal de la ingesta	87
1.6.2.1. <i>Regiones cerebrales implicadas en la regulación de la ingesta de alimento</i>	87
1.6.2.2. <i>Vías orexigénicas cerebrales</i>	88
1.6.2.3. <i>Señales anorexigénicas cerebrales</i>	89
1.6.3. Implicación del sistema nervioso central en la regulación del apetito	90
1.7. RITMOS BIOLÓGICOS Y OBESIDAD.....	93
1.7.1. Breve introducción a la cronobiología	93
1.7.2. Ritmos biológicos en la regulación del apetito	94
1.7.3. Cronodisrupción y obesidad	97
II - JUSTIFICACIÓN	99
III - OBJETIVOS.....	105
IV - MATERIAL Y MÉTODO.....	109
4.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO	112
4.1.1. Sujetos	112
4.1.2. Diseño	113
4.1.3. Puntuaciones subjetivas de apetito	113
4.1.4. Composición del desayuno rico en carbohidratos y rico en grasa	114
4.1.5. Actitudes alimentarias	115
4.1.6. Análisis estadístico	116
4.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS.....	117
4.2.1. Diseño y sujetos	117
4.2.2. Obtención de los datos	119
4.2.2.1. <i>Datos antropométricos</i>	119

4.2.2.2. Cronotipo	119
4.2.2.3. Ingesta alimentaria y nutrientes	120
4.2.2.4. Actitudes alimentarias	120
4.2.2.5. Parámetros del síndrome metabólico y determinaciones clínicas.....	120
4.2.2.6. Tratamiento dietético hipocalórico	121
4.2.3. Análisis estadístico.....	122
4.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO	123
4.3.1. Sujetos.....	123
4.3.2. Diseño del estudio.....	123
4.3.3. Análisis de los ritmos diurnos de GLP-1.....	125
4.3.4. Tratamiento hipocalórico	125
4.3.5. Medidas antropométricas	125
4.3.6. Análisis clínico y determinación del síndrome metabólico	125
4.3.7. Análisis estadístico.....	126
4.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO	128
4.4.1. Diseño del estudio.....	128
4.4.2. Sujetos.....	128
4.4.3. Justificación del tamaño muestral	130
4.4.4. Obtención de los datos.....	131
4.4.4.1. Datos antropométricos.....	131
4.4.4.2. Parámetros del síndrome metabólico y determinaciones clínicas.....	132
4.4.4.3. Tratamiento dietético hipocalórico	132
4.4.4.4. Análisis estadístico	134
4.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS ..	135
4.5.1. Diseño del estudio.....	135
4.5.2. Sujetos.....	135
4.5.3. Actitudes alimentarias	135
4.5.4. Actividad física	137

4.5.5. Evaluación psicológica y de personalidad.....	137
4.5.6. Evaluación neurocognitiva.....	138
4.5.6.1. <i>Test de Letras y Números</i>	138
4.5.6.2. <i>Test de Atención d2</i>	139
4.5.6.3. <i>Test de los Cinco Dígitos</i>	140
4.5.6.4. <i>Test de Figura de Rey</i>	141
4.5.6.5. <i>Iowa Gambling Task (IGT)</i>	142
4.5.7. Tratamiento hipocalórico	143
4.5.8. Análisis estadístico.....	143
4.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO EN LA PÉRDIDA DE PESO ..	145
4.6.1. Diseño del estudio.....	145
4.6.2. Sujetos.....	146
4.6.3. Intervención neurocognitiva.....	148
4.6.4. Tratamiento hipocalórico	150
4.6.5. Análisis estadístico.....	150
V - RESULTADOS.....	151
5.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO	153
5.1.1. Análisis comparativo de las puntuaciones obtenidas según ambos métodos	153
5.1.2. Estudio de correlación entre el método P-P y nuestra aplicación.....	154
5.1.3. Validez y usabilidad de la nueva aplicación.....	155
5.1.4. Uso de la aplicación en condiciones de vida libre.....	156
5.1.5. Relación entre las sensaciones de apetito y los cuestionarios EAT-26 y TFEQ.....	158
5.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS.....	159
5.2.1. Características clínicas y generales en función del cronotipo.....	159
5.2.2. Ingesta de nutrientes en función del cronotipo y el grado de obesidad.	160
5.2.3. Preferencias alimentarias en función del cronotipo y su interacción con el IMC	164

5.2.4. Efectividad de una intervención para la pérdida de peso en función del cronotipo	165
5.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO	167
5.3.1. Características clínicas de la población estudiada.....	167
5.3.2. Expresión de GLP-1 en sujetos normopeso y sobrepeso/obesidad	168
5.3.3. Efecto de una dieta hipocalórica en los ritmos diarios de GLP-1	171
5.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO	174
5.4.1. Características generales de la población	174
5.4.2. Eficacia del tratamiento dietético	175
5.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS .	183
5.5.1. Características generales de la población	183
5.5.2. Hábitos saludables y características psicológicas.....	184
5.5.3. Análisis de las funciones ejecutivas en función del grado de obesidad	186
5.5.3.1. Memoria de trabajo (Letras y Números).....	186
5.5.3.2. Atención selectiva (d2)	186
5.5.3.3. Inhibición y flexibilidad cognitiva (Cinco Dígitos).....	187
5.5.3.4. Memoria visual (Figura de Rey)	188
5.5.3.5. Toma de decisiones (Iowa Gambling Task).....	188
5.5.3.6. Representación global de las funciones ejecutivas en función del grado de obesidad	190
5.5.4. Influencia de la pérdida de peso sobre las funciones ejecutivas.....	190
5.5.4.1. Memoria de trabajo (Letras y Números).....	191
5.5.4.2. Atención selectiva (d2)	191
5.5.4.3. Inhibición y flexibilidad cognitiva (5 Dígitos).....	192
5.5.4.4. Memoria visual (Figura de Rey)	193
5.5.4.5. Toma de decisiones (Iowa Gambling Task).....	193
5.5.4.6. Representación global de las funciones ejecutivas en función del grado de obesidad	195

5.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO EN LA PÉRDIDA DE PESO ..	197
5.6.1. Características generales de la población.....	197
5.6.2. Eficacia del tratamiento cognitivo y de la pérdida de peso sobre las funciones ejecutivas.....	199
5.6.3. Efecto del tratamiento cognitivo sobre la pérdida de peso	202
5.6.4. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a los parámetros relacionados con la pérdida de peso.....	206
VI - DISCUSIÓN	209
6.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO.....	211
6.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS.....	214
6.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO	218
6.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO	222
6.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS..	226
6.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO EN LA PÉRDIDA DE PESO ..	231
VII - CONCLUSIONES.....	235
VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	239
8.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO.....	241
8.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS.....	241
8.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO	242
8.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO	242
8.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LAS FUNCIONES EJECUTIVAS..	243
8.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO EN LA PÉRDIDA DE PESO ..	243
IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	245
X - ANEXOS	277

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACV: Accidente Cerebrovascular

AGM: Ácido Graso Monoinsaturado

AGP: Ácido Graso Poliinsaturado

AGS: Ácido Graso Saturado

AHA: American Heart Association

ANCOVA: Análisis de la Covarianza

ANOVA: Análisis de la Varianza

ARC: Núcleo Arqueado

AUC: Área Bajo la Curva

BDI: Beck Depresión Inventory

BIA: Bioimpedancia

CT: Colesterol Total

DEXA: Absorciometría de rayos X dual

DMN: Núcleo Dorsomedial

EAT-26: Eating Attitudes test-26

ECV: Enfermedades Cardiovascular

EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético

FDA: Food and Drug Administration

FE: Funciones Ejecutivas

FESNAD: Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

GABA: Ácido γ -aminobutírico

GLP-1: Péptido Similar al Glucagón tipo 1

HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidad colesterol

IMC: Índice de Masa Corporal

LDL-c: Lipoproteína de Baja Densidad colesterol

XXIV |

LH: Hipotálamo Lateral

MET: Unidad de Medida del Índice Metabólico

NAC: Nucleus Accumbens

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

POMC: Proopiomelanocortina

P-P: Papel y lápiz

PSSS: Percives Stress Scale

PVN: Núcleo Paraventricular

REGICOR: Registre Gironí del Cor

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SCSR: Sensibilidad al castigo y Sensibilidad a la Recompensa

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SMet: Síndrome Metabólico

SNC: Sistema Nervioso Central

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TCC: Técnicas Cognitivo-Conductuales

TEFQ: Three-Factor Eating Questionnaire

TG: Triglicéridos

TMMS-24: Trait Meta-Mood Scale-24

VAS: Escala Visual Analógica

VMN: Núcleo Ventromedial

VTA: Área Ventral Tegmental

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema y representación de la técnica de pletismografía para la determinación de la grasa corporal (BOD-POD).....	37
Figura 2. Criterios de clasificación de obesidad en función del sexo y la edad	38
Figura 3. Modelos de obesidad según la distribución de la grasa corporal	40
Figura 4. Mortalidad (en miles de sujetos) atribuida a los 19 principales factores de mortalidad en función del nivel de ingresos del país en el año 2004.....	43
Figura 5. Prevalencia de obesidad desde el año 1975 hasta el 2014	44
Figura 6. Distribución de la prevalencia de obesidad (%) por áreas geográficas y sexo.....	45
Figura 7. Prevalencia de obesidad en España en población adulta en las diferentes comunidades	46
Figura 8. Modelo teórico de Prochaska y Di Clemente para el cambio de conducta de un paciente	53
Figura 9. Mecanismo de acción de rimonabant	56
Figura 10. Principales técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad ...	59
Figura 11. Principales causas de mortalidad en 2012.....	65
Figura 12. Fisiopatología de la obesidad y la enfermedad cardiovascular.....	67
Figura 13. Algunas de las enfermedades asociadas a la obesidad	69
Figura 14. Funciones ejecutivas y otros términos relacionados.....	71
Figura 15. Posible mecanismo de acción de la resistencia a la insulina sobre el riesgo de alteración de las funciones cognitivas.....	74
Figura 16. Áreas afectadas por la obesidad.....	75
Figura 17. Principales genes implicados en la relación entre obesidad y deterioro cognitivo	76
Figura 18. Regulación endocrina del balance energético	80
Figura 19. Regulación a corto plazo de la ingesta de alimento.....	84
Figura 20. Regulación a largo plazo de la ingesta de alimento	86

Figura 21. Esquema de las vías olfatorias y del gusto en primates, mostrando su convergencia entre sí y con las vías visuales	88
Figura 22. Representación anatómica del circuito de recompensa.....	91
Figura 23. Ritmos diarios en las concentraciones de leptina plasmática con peso normal y mujeres obesas	95
Figura 24. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 2	118
Figura 25. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 3	124
Figura 26. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 4	129
Figura 27. Cálculo del tamaño muestral.....	131
Figura 28. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 5	136
Figura 29. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 6	147
Figura 30. Videjuego Brain Exercise®	148
Figura 31. Ejercicios propuestos por regiones cerebrales.....	149
Figura 32. Comparación de las puntuaciones subjetivas de hambre y saciedad utilizando el método P-P y la nueva aplicación APP en los días de desayuno rico en carbohidratos y rico grasa	154
Figura 33. El análisis de Bland-Altman muestra la tendencia, los límites de concordancia, y $\pm 1,96$ x valores de desviación estándar de las clasificaciones estimadas de hambre, saciedad, en los días de dieta rica en carbohidratos (HC) y rica en grasa (HF) por P-P y la nueva aplicación.....	156
Figura 34. Senaciones subjetivas de hambre y saciedad rastreadas en la aplicación de Smartphone Dietavisa® durante las horas de vigilia en 4 voluntarios en condiciones de vida libre.....	157
Figura 35. Comparativa del patrón de ingesta en función del cronotipo y del grado de obesidad con las recomendaciones de la población española	162
Figura 36. Patrón de ingesta de nutrientes en función del cronotipo y del grado de obesidad.....	163

Figura 37. Contribución relativa de los grupos alimentarios en función del cronotipo.....	165
Figura 38. Patrón diario de síntesis de GLP-1 en la población estudiada atendiendo a su grado de obesidad.....	169
Figura 39. Datos del grupo promedio (media \pm eem) y las curvas cosinor ajustadas de los niveles plasmáticos de GLP-1 para el grupo normopeso, grupo sobrepeso y grupo obesidad	170
Figura 40. Patrón de síntesis circadiana de GLP-1 plasmático antes y después de 3 meses de intervención dietética hipocalórica.....	173
Figura 41. Eficacia del tratamiento respecto al peso perdido total.....	177
Figura 42. Evolución del peso semanal en función del tratamiento nutricional .	179
Figura 43. Evolución del porcentaje total de peso perdido de manera semanal en función del tratamiento nutricional.....	179
Figura 44. Evolución del IMC de manera semanal en función del tratamiento nutricional.....	180
Figura 45. Evolución de la pérdida de IMC de manera semanal en función del tratamiento nutricional.....	181
Figura 46. Prevalencia del SMet al inicio y final de tratamiento	181
Figura 47. Evolución de la toma de decisiones correctas en la prueba Iowa Gambling Task, función del grado de IMC.....	189
Figura 48. Representación global de las puntuaciones estandarizadas de las distintas funciones ejecutivas en función del grado de obesidad	190
Figura 49. Valores iniciales y finales de la puntuación total y en el último ítem obtenidas en la prueba “Letras y números”	191
Figura 50. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “d2”	192
Figura 51. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas de Inhibición y flexibilidad cognitiva	192
Figura 52. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en la copia de la figura de Rey, realizadas a los 3 minutos y 30 minutos	193
Figura 53. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Iowa Gambling Task”	194

Figura 54. Comparativa de la toma de decisiones correctas en la prueba Iowa Gambling Task, antes y después del tratamiento nutricional	194
Figura 55. Representación global de la comparativa de las puntuaciones estandarizadas antes y después del tratamiento nutricional de las distintas funciones ejecutivas	196
Figura 56. Evolución del peso semanal en función del tratamiento cognitivo....	204
Figura 57. Evolución del porcentaje de peso perdido semanal en función del tratamiento cognitivo.....	204
Figura 58. Evolución del IMC semanal en función del tratamiento cognitivo	205
Figura 59. Evolución del incremento del IMC semanal en función del tratamiento cognitivo	206
Figura 60. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del perímetro de la cintura	207
Figura 61. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del % total de peso perdido	207
Figura 62. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del ICM	208
Figura 63. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del % de grasa.....	208
Figura 64. Posible modelo explicativo de la relación entre la obesidad y el déficit ejecutivo.....	233
Figura A1. Smartphone BQ Aquaris E5 que se utilizó para realizar el análisis de la sensación de apetito	279
Figura A2. Icono final representado en la pantalla del smartphone de la nueva aplicación.....	280
Figura A3. Imagen en pantalla que muestra los Términos del servicio y la Política de privacidad de la nueva aplicación.....	280
Figura A4. Imagen de pantalla que muestra la introducción de las credenciales del usuario (nombre de usuario y contraseña) para garantizar la protección de datos.....	281
Figura A5. Imágenes de pantalla que muestran los diferentes pasos para la recopilación de datos	283

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del estado ponderal de un paciente en función del IMC....	39
Tabla 2. Características clínicas de obesidades secundarias	41
Tabla 3. Reparto de nutrientes para el tratamiento dietético de la obesidad	50
Tabla 4. Distribución calórica recomendada diaria para un patrón de ingesta de cinco comidas diarias.....	51
Tabla 5. Fármacos que han sido usados para el tratamiento de la obesidad.....	57
Tabla 6. Valores específicos del perímetro de cintura en los distintos países/grupos étnicos.....	61
Tabla 7. Características de las diferentes definiciones propuestas por las sociedades científicas OMS, EGIR y ATP-III.....	62
Tabla 8. Definición armonizada del síndrome metabólico	63
Tabla 9. Mutaciones monogénicas asociadas a un fenotipo de obesidad en el ser humano.....	79
Tabla 10. Hormonas, neurotransmisores y neuropeptidos que estimulan la ingesta.....	89
Tabla 11. Hormonas, neurotransmisores y neuropeptidos que inhiben la ingesta90	
Tabla 12. Características clínicas de la población estudiada (Fase 1).....	112
Tabla 13. Composición nutricional de los desayunos experimentales (Fase 1)...	115
Tabla 14. Distribución calórica en función del grupo de tratamiento (Fase 4)....	133
Tabla 15. Criterios para la baremación del test de la Figura de Rey	142
Tabla 16. Coeficientes de correlación entre el área bajo la curva del método P-P y de Dietavisa [®] , para la sensación de hambre, saciedad y deseo de comer AUC .	155
Tabla 17. Actitudes de la población estudiada (Fase 1).....	158
Tabla 18. Características generales de la población estudiada atendiendo a su cronotipo.....	159

Tabla 19. Consumo total de energía y macronutrientes y porcentaje consumido en diferentes comidas atendiendo al cronotipo y al nivel de IMC.....	160
Tabla 20. Efectividad de la intervención para la pérdida de peso en función de cronotipo en sujetos con sobrepeso/obesidad.....	166
Tabla 21. Características clínicas basales de la población estudiada en función del grado de obesidad (Fase 3).....	167
Tabla 22. Medidas de ritmicidad (amplitud, mesor, acrofase y porcentaje de varianza) en los diferentes grupos estudiados	171
Tabla 23. Características clínicas de la población obesidad estudiada antes y después de la intervención dietética (Fase 3).....	172
Tabla 24. Características clínicas de la población estudiada (Fase 4).....	174
Tabla 25. Efecto del tratamiento en el grupo CONTROL sobre los diferentes parámetros clínicos estudiados.....	175
Tabla 26. Efecto del tratamiento en el grupo CRONO sobre los diferentes parámetros clínicos estudiados.....	175
Tabla 27. Eficacia comparativa del tratamiento nutricional en los distintos cronotipos sobre los parámetros clínicos estudiados.....	176
Tabla 28. Eficacia comparativa de los distintos tratamientos sobre los parámetros clínicos estudiados (Fase 4).....	178
Tabla 29. Eficacia comparativa de los distintos tratamientos sobre los índices de riesgo cardiovascular (Fase 4).....	182
Tabla 30. Características generales de la población en función del grado de obesidad (Fase 5).....	183
Tabla 31. Nivel de actividad física	184
Tabla 32. Actitudes alimentarias de la población estudiada en función del grado de obesidad según los test EAT-26 y TEFQ	184
Tabla 33. Características psicológicas de la población de estudio.....	185
Tabla 34. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Letras y números”, en función del grado de IMC.....	186
Tabla 35. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “d2”, en función del grado de IMC	187

Tabla 36. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “5 dígitos”, en función del grado de IMC	187
Tabla 37. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Figura de Rey”, en función del grado de IMC.....	188
Tabla 38. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Iowa Gambling Task”, en función del grado de IMC.....	188
Tabla 39. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones estudiadas.....	195
Tabla 40. Características clínicas de la población estudiada (Fase 6).....	197
Tabla 41. Valores iniciales de las funciones ejecutivas en función del grupo de estudio.....	198
Tabla 42. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones cognitivas estudiadas en el grupo CONTROL	199
Tabla 43. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones cognitivas estudiadas en el grupo COGNITIVO.....	200
Tabla 44. Eficacia comparativa del tratamiento sobre las funciones ejecutivas ..	201
Tabla 45. Cambios en los parámetros antropométricos y clínicos del grupo CONTROL tras el periodo de estudio	202
Tabla 46. Cambios en los parámetros antropométricos y clínicos del grupo COGNITIVO tras el periodo de estudio.....	202
Tabla 47. Eficacia comparativa del tratamiento cognitivo sobre los parámetros antropométricos y clínicos estudiados	203

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Características de la aplicación DIETAVISA® para monitorizar las variables subjetivas de apetito	279
Anexo 2. Composición del desayuno rico en carbohidratos y rico en grasa	284
Anexo 3. Menú y composición nutricional media propuesto para el día de la extracción.....	285
Anexo 4. Cartel publicitario de la Fase 4 del estudio	286
Anexo 5. Test "Letras y Números"	287
Anexo 6. Test "d2"	288
Anexo 7. Test "5-Dígitos"	289
Anexo 8. Test "Figura de Rey"	290
Anexo 9. Imagen "Iowa Gambling Task"	291
Anexo 10. Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 1 del presente proyecto.....	292
Anexo 11. Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 2 del presente proyecto.....	299
Anexo 12. Consumo total de alcohol y el porcentaje consumido en diferentes comidas en función del cronotipo y del IMC.....	306
Anexo 13. Consumo de las distintas familias de ácidos grasos y el porcentaje consumido en las diferentes comidas en función del cronotipo y del IMC.....	307
Anexo 14. Frecuencia de consumo de alimentos en función del cronotipo.....	308
Anexo 15. Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 3 del presente proyecto.....	313

I - INTRODUCCIÓN

I – INTRODUCCIÓN

1.1. OBESIDAD

1.1.1. Definición y diagnóstico de Obesidad

La obesidad puede definirse como una enfermedad crónica multifactorial caracterizada por un exceso de grasa corporal, que pone al individuo en una situación de riesgo para la salud¹.

Debemos hacer hincapié en que se trata de un exceso de grasa, y no de peso corporal, como podría suponerse, aunque obviamente ambos parámetros están íntimamente relacionados.

Por ello, para diagnosticar la obesidad debemos determinar el porcentaje de grasa que presenta un individuo. Existen numerosas técnicas, incluyendo técnicas de radio-imagen como el DEXA, el TAC o la RMN, y otras técnicas como la determinación del grosor de los pliegues corporales, el método de la inmersión en agua para determinar la densidad, la pletismografía de desplazamiento de aire (Figura 1) o la técnica que más se utiliza en la práctica clínica habitual por su sencillez y fiabilidad como es el análisis por bioimpedancia (BIA)².

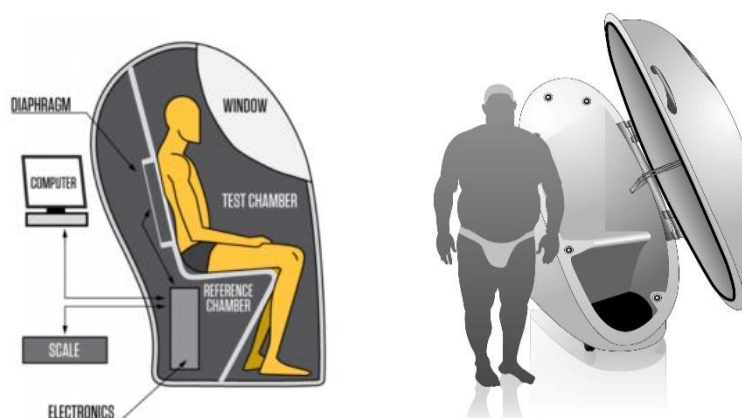


Figura 1. Esquema y representación de la técnica de pletismografía para la determinación de la grasa corporal (BOD-POD)²

Sea cual sea el método elegido, los puntos de corte para el sujeto adulto (18-65 años) por encima de los cuales podemos decir que el sujeto presenta obesidad son aproximadamente de un 32% en mujeres y un 22% en hombres (Figura 2)³.

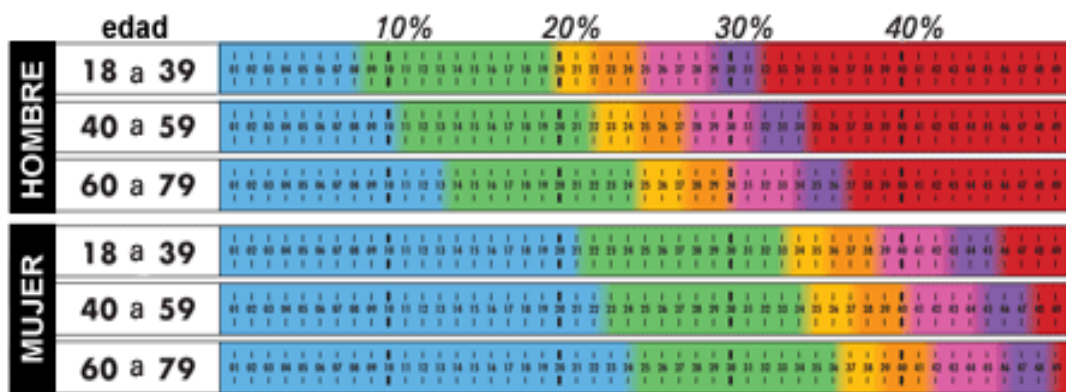


Figura 2. Criterios de clasificación de obesidad en función del sexo y la edad³

Habitualmente, es difícil conocer con exactitud el porcentaje de grasa que presenta un paciente, o bien por no disponer de los medios económicos adecuados o bien por el desconocimiento en el manejo de ciertas técnicas. Por ello, con frecuencia se acude a fórmulas indirectas. La fórmula más frecuente y la que recomiendan todas las sociedades internacionales es la del índice de masa corporal o IMC, que se define como la relación entre el peso en kilogramos por la altura en metros al cuadrado⁴.

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

A partir de este dato, la Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO) ha propuesto unos puntos de corte para clasificar al paciente en función de su grado de obesidad y poder así establecer una intervención terapéutica adecuada, según se indica en la tabla 1⁵:

Tabla 1. Clasificación del estado ponderal de un paciente en función del IMC

IMC	Clasificación
<18,5	Peso insuficiente
18,5-24,9	Normopeso
25-26,9	Sobrepeso grado I
27-29,9	Sobrepeso grado II (pre-obesidad)
30-34,9	Obesidad de tipo I
35-39,9	Obesidad de tipo II
40-49,9	Obesidad de tipo III (mórbida)
>50	Obesidad de tipo IV (extrema)

A pesar de que este criterio es el más utilizado a nivel mundial, presenta algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, existe aproximadamente un 30% de sujetos que presentan un peso normal pero presenta un elevado porcentaje de grasa, es decir, en el 30% de los casos el IMC infravalora el diagnóstico de obesidad^{6,7}. Por otro lado, en deportistas de alto rendimiento o en personas con niveles de actividad física muy elevado, puede presentar un IMC indicativo de sobrepeso pero un porcentaje de grasa normal, o incluso inferior a las recomendaciones, por lo que en definitiva, aunque el IMC es un parámetro más útil que la masa ponderal por sí sola, es menos sensible y específico que el porcentaje de grasa.

Además de saber si un paciente presenta o no un exceso de grasa corporal, también es importante destacar que no todos los pacientes acumulan la grasa en las mismas localizaciones anatómicas. Así, en la mujer, es más característico la acumulación de grasa en la región glúteo-femoral a nivel subcutáneo, mientras que en el hombre, es más común el depósito en la región abdominal visceral⁸. Esto no quiere decir que el patrón de acumulación que acabamos de describir sea exclusivo de un género u otro, ya que algunos hombres pueden presentar un patrón similar al de la mujer y viceversa.

La repercusión que esto tiene sobre la fisiopatología de la obesidad es clave, y es importante clasificar a un paciente en función de su distribución. De este modo, cuando la acumulación es de grasa subcutánea hablamos de obesidad ginoide u obesidad subcutánea, que coloquialmente se le denomina “tipo pera”,

mientras que la acumulación de grasa visceral se denomina obesidad androide u obesidad visceral, también denominada obesidad central o “tipo manzana” (Figura 3)⁹.

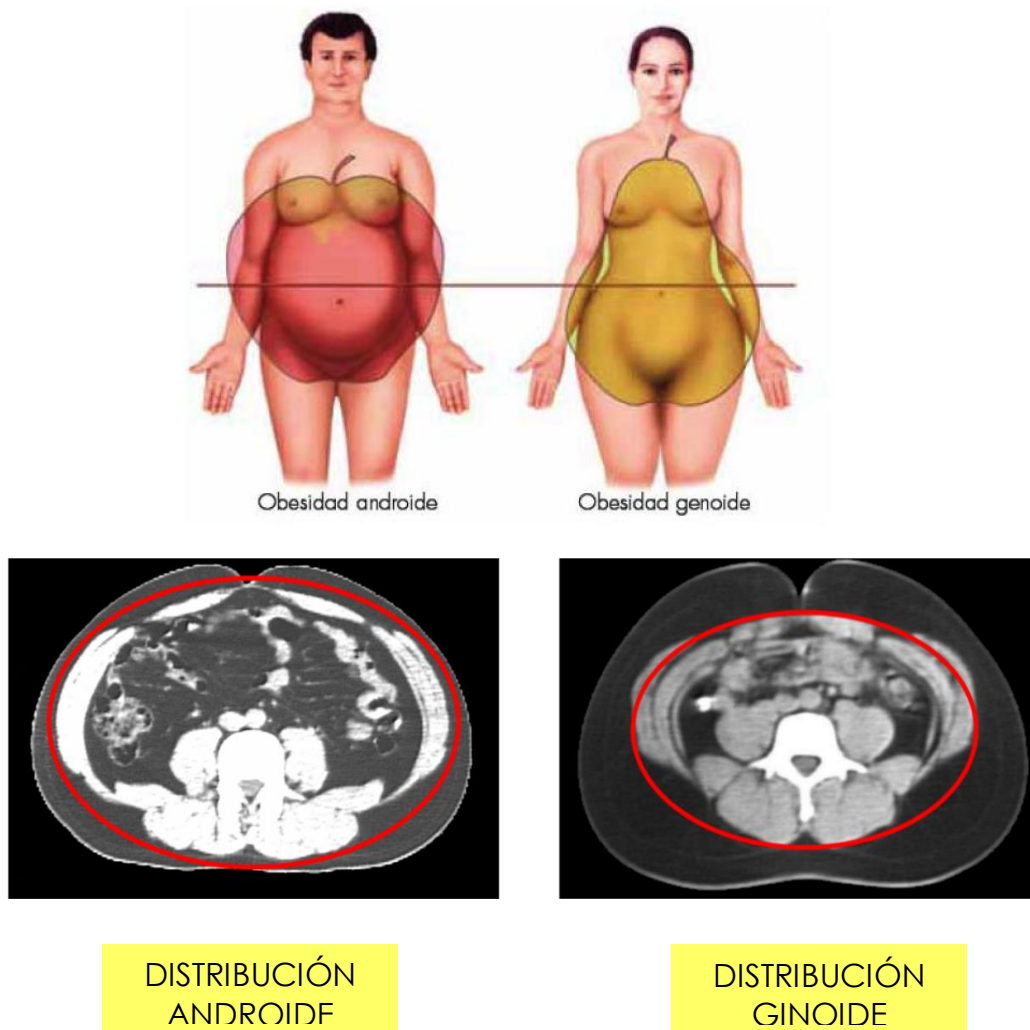


Figura 3. Modelos de obesidad según la distribución de la grasa corporal⁹. En la parte de abajo se representan dos cortes de TAC entre L4-L5 donde se puede observar claramente la acumulación preferencial de grasa visceral en uno u otro tipo de distribución.

En la bibliografía se han descrito otros tipos de obesidad, por ejemplo en función de criterios histológicos (obesidad hiperplásica/obesidad hipertrófica), o en función de la causa, así distinguimos entre obesidad primaria, cuando la causa es un consumo excesivo de calorías respecto al gasto energético, u obesidad

secundaria cuando un paciente desarrolla obesidad por otra causa, por ejemplo por una enfermedad, un tratamiento farmacológico, etc.¹⁰. Atendiendo a este criterio se habla de numerosos tipos de obesidad, así encontramos obesidad genética, cuando la causa es un déficit o alteración génica, obesidad endocrina, obesidad por medicamentos, etc., (Tabla 2)³.

Tabla 2. Características clínicas de obesidades secundarias

Síndromes genéticos	Síndrome de Prader Willi	Se acompañan de alteraciones somáticas muy evidentes desde el nacimiento, y en muchos casos, retraso mental
	Síndrome de Down	
	Síndrome de Laurence-Moon-Bieldt	
	Síndrome de Alstrom	
Alteraciones hipotalámicas	Traumatismos	Alteraciones neurológicas, cefaleas, trastornos de la visión
	Neoplasias	
	Patología Inflamatoria	
Alteraciones hormonales	Hipotiroidismo	Incremento de peso modesto, pero sobre todo retención de líquidos, cansancio, estreñimiento pertinaz
	Síndrome de Cushing	Obesidad troncular, cara de luna llena, estrías rojo-vinosas, hipertensión arterial, hiperglucemia
	Síndrome de ovarios poliquísticos	Trastornos menstruales, infertilidad, hirsutismo, acné
Fármacos	Insulina y antidiabéticos orales	Aumentos de peso muy modestos, aunque a veces importantes, que pueden desaparecer tras la suspensión del tratamiento.
	Antidepresivos	
	Otros psicofármacos	
	Corticoides	
	Anticonceptivos orales	
Abandono hábito tabáquico		Aumento de peso variables (2-10 kg)

1.1.2. Prevalencia de Obesidad

Sin duda alguna, uno de los principales problemas de salud al que nos enfrentamos hoy en día es la elevada prevalencia de obesidad. Según la OMS, en 2008 había más de 1400 millones de adultos que tenían sobrepeso y más de 500 millones eran obesos¹¹. En 2014, la cifra aumentó a más de 1500 millones de adultos con sobrepeso y 600 millones con obesidad. Esto implica que a nivel global, el 34% de la población mundial presenta sobrepeso, y el 13% presenta obesidad¹².

Este dato cobra relevancia cuando estudiamos las causas de muerte más frecuente. La misma OMS describió en su informe “Global Health Risk” las principales causas de muerte en los países desarrollados y subdesarrollados. A nivel global, las 5 principales causas son la hipertensión arterial, el tabaco, la hiperglucemia, la inactividad física y el sobrepeso/obesidad (Figura 4).

Si tenemos en cuenta que la hipertensión y la hiperglucemia podrían estar íntimamente relacionadas con la obesidad, podemos deducir que el sobrepeso es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Por tanto, cualquier acción dirigida a disminuir la prevalencia de esta obesidad repercutiría enormemente en una disminución de la mortalidad a nivel mundial.

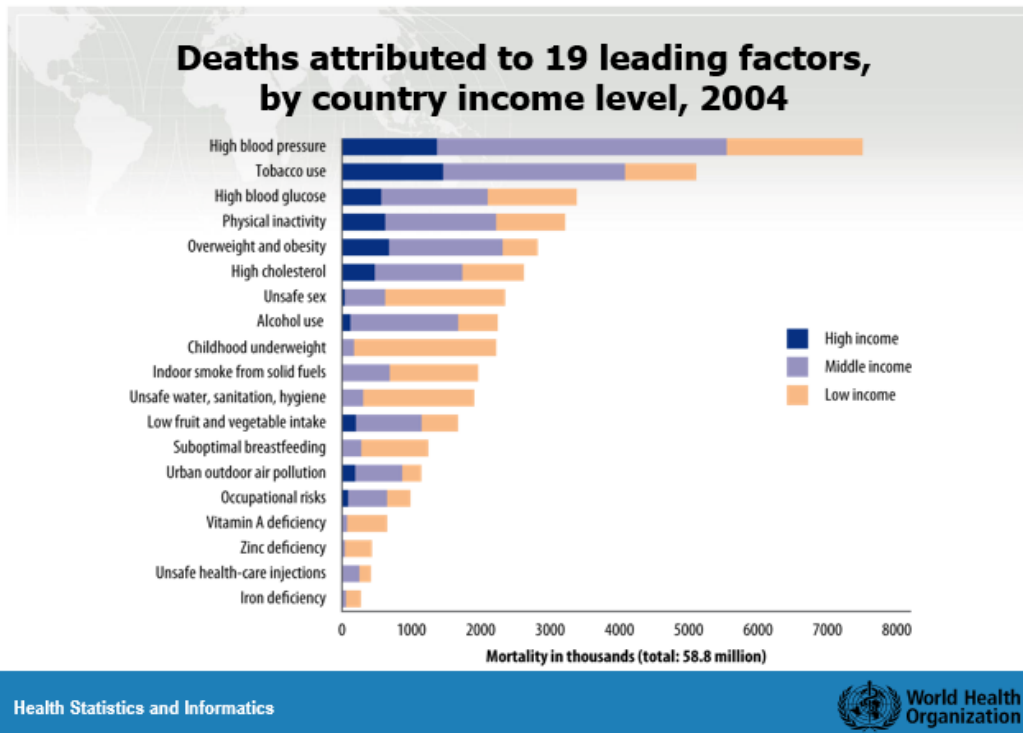


Figura 4. Mortalidad (en miles de sujetos) atribuida a los 19 principales factores de mortalidad en función del nivel de ingresos del país en el año 2004¹³

Si evaluamos los datos de prevalencia a nivel mundial, atendiendo a los datos de la OMS en 2014, España se situaría en uno de los países con mayor sobrepeso a nivel mundial, con un 67,1% (61,1%-72,6%) de prevalencia, ligeramente por encima de otros países de su entorno como Francia (66,9%), Italia (65,7%) o Portugal (62,2%), y por debajo de otros países como el Reino Unido (67,7%) o los EEUU (72,8%)¹⁴.

Podría pensarse que los países con un elevado desarrollo económico y social presentan una mayor probabilidad de desarrollar obesidad, por presentar un mayor acceso a los alimentos, y menor incidencia de enfermedades prevenibles, pero en los últimos años, en las regiones de Oriente Medio y África Oriental se está produciendo un despegue de los datos de prevalencia de sobrepeso. Este es el caso de países como Egipto o Qatar, que alcanzan unos valores de sobrepeso en torno al 70% de su población.

En nuestro país, la prevalencia de sobrepeso ha crecido de forma constante en los últimos años. Los datos disponibles en la OMS datan del año 1975, y

muestran como desde entonces, el incremento de la prevalencia de sobrepeso ha sido constante, si bien es cierto que en los últimos años la tendencia parece ser a una estabilización de los datos (Figura 5).

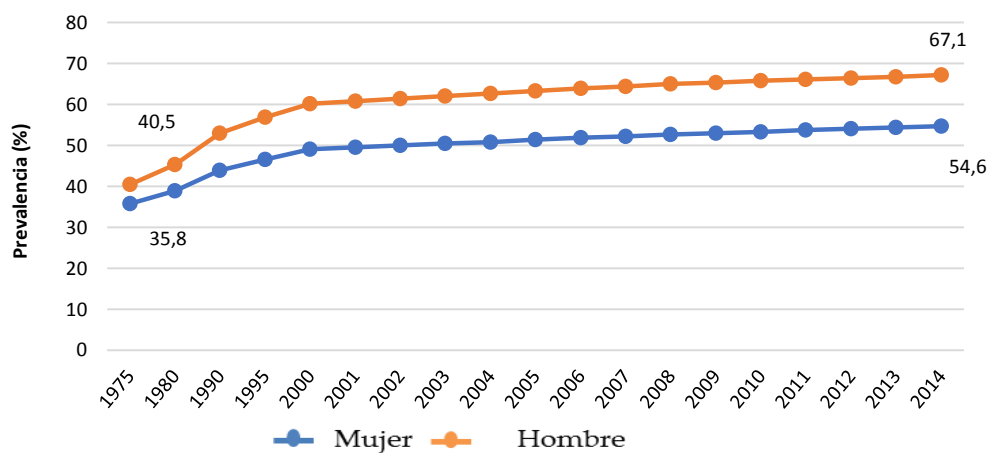


Figura 5. Prevalencia de obesidad desde el año 1975 hasta el 2014¹⁴.

Los datos de sobrepeso y obesidad en España también son variables en función de las diferentes regiones, así, los datos de prevalencia parecen ser menores en las regiones del Sur de España en comparación con las del Norte.

En el año 2007, la SEEDO, basándose en los datos del estudio DORICA, publicó los datos de prevalencia a nivel regional (Figura 6). Según estos datos, la prevalencia de obesidad en España era del 15,5%, siendo ligeramente superior en la mujer (17,5%) que en el hombre (13,2%)¹⁵, y con mayor prevalencia en Galicia, Murcia, Andalucía y Canarias. Esto implicaría un aumento del 34,5% de prevalencia de obesidad desde el año 1992 hasta el año 2006¹⁶.

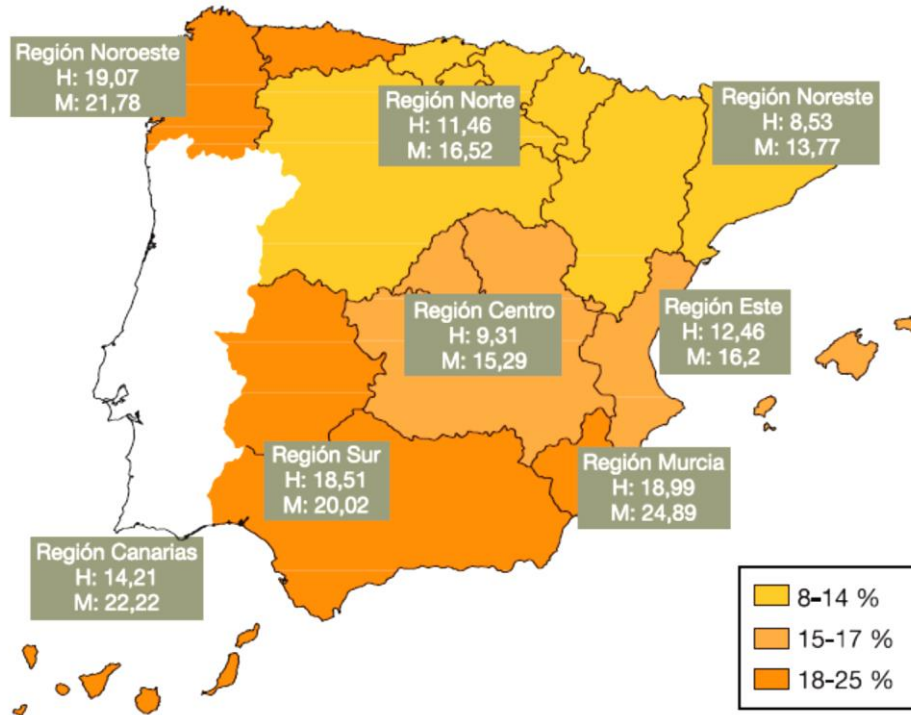


Figura 6. Distribución de la prevalencia de obesidad (%) por áreas geográficas y sexo Estudio DORICA¹⁵

Los datos más recientes del estudio ENPE indican que la prevalencia de obesidad general ha aumentado en el 2014 hasta un 21,6%, pero al contrario que los datos anteriores, en la actualidad la obesidad parece ser más prevalente en hombres (22,8%) que en mujeres (20,5%)¹⁷.

Además, nuestra región ya no ocupa los primeros lugares en cuanto a prevalencia de obesidad, y se situaría en un segundo escalón por detrás de regiones como Asturias, Andalucía y Galicia (Figura 7)¹⁷.

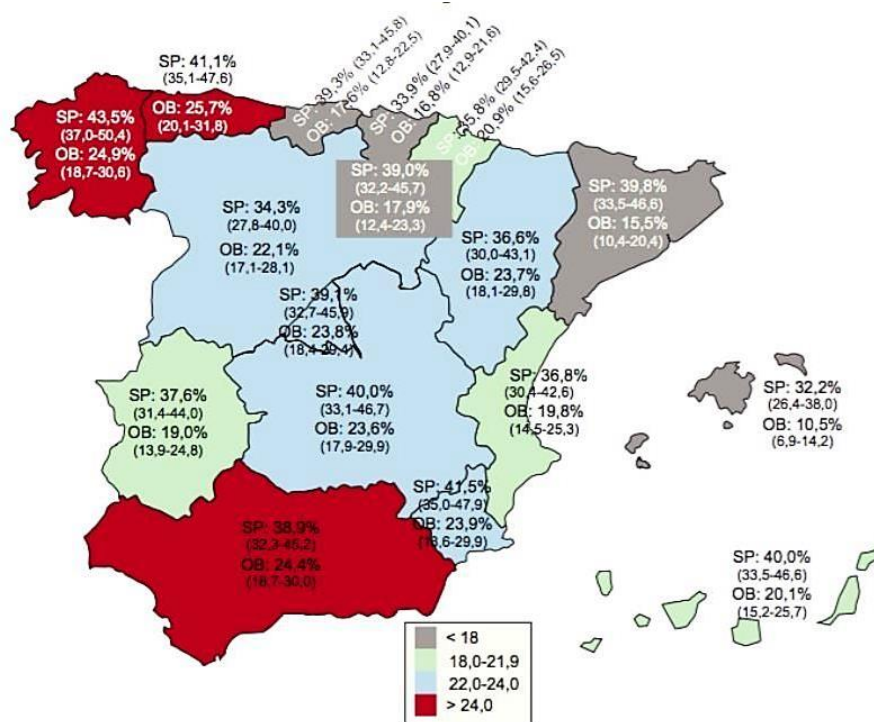


Figura 7. Prevalencia de obesidad en España en población adulta en las diferentes comunidades (entre paréntesis se representa el IC95%)¹⁷

1.2. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

El primer paso a tener en cuenta respecto al tratamiento de la obesidad es que nos enfrentamos a una enfermedad multifactorial, es decir, hay múltiples factores que pueden estar detrás del desarrollo de la obesidad. Entre estos factores tenemos que diferenciar los no modificables, como la edad, el sexo, la herencia genética, factores epigenéticos, etc.¹⁸. Por otro lado, existen otros factores que sí son modificables, como la alimentación o la actividad física, que son evidentemente sobre los que tenemos que centrar nuestros esfuerzos terapéuticos.

Otro factor que va a influir sobre la actuación que los profesionales de la salud debemos ejercer frente a un paciente es su grado de obesidad. Lógicamente, no puede ser el mismo tratamiento el de un paciente con un ligero sobrepeso que el de un paciente con obesidad de grado extremo ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$). De ahí que, para tratar a estos pacientes adecuadamente, hayan surgido estrategias terapéuticas como la cirugía de la obesidad o el tratamiento farmacológico¹⁹. En cualquier caso, la primera línea de actuación de cualquier paciente debe ser el tratamiento dietético, mediante el cual podemos establecer unas medidas que nos permitan instaurar unos hábitos a largo plazo que permitan alcanzar y mantener un peso saludable.

Desafortunadamente, este objetivo es muy difícil de alcanzar, ya que como inteligentemente describió Garrow ya en el año 1988, *<<la mayoría de los pacientes abandonan la dieta, de los que no abandonan la mayoría no consigue perder peso, y de los que consiguen perder peso la mayoría lo recupera a los pocos años>>*²⁰.

Debido a esta baja eficacia del tratamiento hipocalórico convencional, en los últimos años hemos sido espectadores de un enorme incremento de “dietas milagro”, o propuestas dietéticas alternativas, con mayor o menor base científica, que no hacen sino agravar la situación fisiológica del paciente que las sigue^{21,22}.

Por todo esto, la SEEDO junto a la FESNAD publicaron en 2011 un documento de consenso donde establecieron unas recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, que es hasta la fecha el documento de referencia para los profesionales del tratamiento de la obesidad⁵. A continuación, se detallan algunos aspectos de estas

recomendaciones nutricionales junto a otros tratamientos dietéticos y otras intervenciones para el tratamiento de la obesidad.

1.2.1. Tratamiento dietético y modificación de estilos de vida

Una revisión sistemática realizada en 2010 por Christian et al. puso en evidencia la escasa utilidad del tratamiento dietético convencional para la pérdida de peso²³. Según los datos de este estudio, sólo un 30% de los sujetos que empiezan un tratamiento dietético junto con cambios en los estilos de vida consigue una pérdida de peso >10%, el 25% de los participantes consiguen una pérdida entre 5-9,9%, y el 40% consigue perder menos del 5% de peso²⁴. Estos datos refuerzan la necesidad de establecer otras intervenciones terapéuticas, que consigan una efectividad al mayor porcentaje de sujetos posible.

Además de que solamente el 30% de los sujetos consigue perder un 10% de su peso, el dato más problemático es que la mayoría de ellos recupera este peso en un periodo máximo de 5 años. Según los datos del estudio NHANES, con un total de 14306 sujetos adultos que fueron sometidos a tratamiento dietético, un 17,3%, 8,5% y un 4,4% mantuvieron una pérdida de peso del 10%, 15% y 20% al cabo de un año.

Se han diseñado algunas estrategias interesantes para intentar aumentar la eficacia de estos tratamientos a largo plazo. Una de las más prometedoras fue la del estudio Look Ahead, donde se realizó una intervención educativa intensiva durante un periodo de 8 años²⁵. No obstante, los propios investigadores que llevaron a cabo el estudio decidieron detener el estudio 4 años antes de lo previsto, ya que un análisis de futilidad para evaluar su eficacia en los efectos cardiovasculares no mostró ningún efecto significativo²⁶.

En cualquier caso, el paulatino incremento de la prevalencia de obesidad establece la necesidad de realizar una intervención tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad. Centrándonos en el tratamiento, aunque el desarrollo de la obesidad puede surgir por numerosos factores, y no es fácil describir un tratamiento estándar, la fórmula más usada y la que recomienda la SEEDO es en función del IMC.

Así, en sujetos con normopeso (IMC=18,5-24,9kg/m²), la intervención será de prevención, en cuanto al establecimiento de unos hábitos saludables de

alimentación y ejercicio, sobre todo en aquellos casos con antecedentes familiares de obesidad, con ganancias de peso reciente o con un IMC normal, pero con una composición corporal no deseada (como por ejemplo por un exceso de grasa).

En la población con sobrepeso (IMC=25-29,9kg/m²), la consulta al médico especialista es obligada. Si no existieran factores de riesgo asociados, como hipertensión o hiperglucemia, etc., y no existiera una acumulación excesiva de grasa a nivel visceral, la intervención terapéutica debería limitarse a las recomendaciones de hábitos saludables, igual que en sujetos con normopeso. Si se observara alguno de estos factores de riesgo o se determinara una acumulación excesiva de grasa visceral, se establecería un tratamiento dietético para conseguir una pérdida de peso del 5-10%.

Cuando un sujeto ya presenta obesidad (IMC >30kg/m²), el riesgo de comorbilidad ya es muy elevado, en ausencia o no de otros factores de riesgo, por lo que la intervención dietética junto con el aumento de la actividad física para la pérdida de peso debería realizarse siempre. También podría ser de gran utilidad determinar el riesgo cardiovascular, para confirmar que la pérdida de peso se asocia a una disminución de las comorbilidades. En ciertos casos, el objetivo terapéutico puede ser incluso mayor a la pérdida del 10% de peso corporal.

Por último, aquellos pacientes con obesidad grado III o tipo mórbida (IMC >40kg/m²) o grado IV o tipo extrema (IMC >50kg/m²) ya presentan un estado considerado como grave, cuyo tratamiento muchas veces sobrepasa a las medidas dietéticas habituales. En estos casos, y sobre todo si el paciente presenta factores de riesgo, la cirugía bariátrica está recomendada. No obstante, si el paciente muestra una motivación suficiente, puede estar indicado un tratamiento dietético, para disminuir el riesgo de morbi-mortalidad.

Aunque parezca extraño, no existe un consenso sobre lo que es una “dieta hipocalórica equilibrada”. Está claro que la base del tratamiento debe ser la Dieta Mediterránea, pero el déficit calórico puede producir un déficit de ciertos nutrientes que debe ajustarse de forma individual.

De forma global, teniendo en cuenta un objetivo de pérdida de peso de 1kg/semana, y estimando unas 7200Kcal por kg de peso, esto implica una reducción de unas 1000Kcal/día. En la tabla 3 se muestra las recomendaciones

nutricionales propuestas por la SEEDO-FESNAD para el tratamiento de la obesidad²⁷.

Tabla 3. Reparto de nutrientes para el tratamiento dietético de la obesidad

Energía	Déficit de 500-600 Kcal/ día sobre las estimaciones basales obtenidas mediante fórmulas o sobre la ingesta habitual
Hidratos de carbono	45-55%
Proteínas	15-25%
Gasas totales	25-35%
AGS	< 7%
AGM	15-20%
AGP	< 7%
AGT	< 2%
Fibra	20-40 g

AGM: ácidos grasos monoinsaturados. AGP: ácidos grasos poliinsaturados. AGS: ácidos grasos saturados. AGT: ácidos grasos trans

Evidentemente, la dieta debe ajustarse al gasto calórico del paciente, aunque de forma general podemos establecer unas 1000-1500Kcal/día en mujeres y 1500-2000Kcal/día en hombres. La dieta también debe tener en cuenta las características del paciente, en especial ante la presencia de otras comorbilidades, como la hipertensión o la dislipemia, lo cual puede modificar ligeramente la composición nutricional de la dieta, por ejemplo, disminuyendo el consumo de sodio o de lípidos. Finalmente, para asegurar la adherencia a largo plazo, la dieta debe ajustarse a los gustos personales del paciente.

Recientemente, se ha incrementado la publicidad y el uso de dietas fraudulentas, también denominadas dietas “milagrosas”, con una composición nutricional alejada de las recomendaciones. Especial importancia han adquirido las dietas hiperproteicas. No obstante, un metaanálisis llevado a cabo para comparar la eficacia de la Dieta Mediterránea para el tratamiento de la obesidad, puso de manifiesto una pérdida de peso significativamente mayor con esta dieta²⁸. Además, también se observó una menor mortalidad por cualquier causa, una disminución del riesgo cardiovascular, diabetes y cáncer^{29,30}.

Respecto al reparto calórico a lo largo del día, extrañamente, no existe hasta nuestro conocimiento, ninguna guía ni documento oficial con el nivel de evidencia suficiente para establecer unas recomendaciones. Algunos manuales de nutrición hablan del siguiente reparto como el más adecuado (Tabla 4):

Tabla 4. Distribución calórica recomendada diaria para un patrón de ingesta de cinco comidas diarias

Distribución diaria	% kilocalorías
Desayuno	20% del GET
Media mañana	10-15% del GET
Comida	30-35% del GET
Merienda	10-15% del GET
Cena	25-30% del GET

Pero como hemos comentado, no existe evidencia suficiente acerca de cuál es la distribución calórica más adecuada.

1.2.2. Tratamiento cognitivo-conductual

Desde hace muchos años se reconoce que el tratamiento eficaz de la obesidad, que sea mantenido a largo plazo, sólo puede ser eficaz si se modifican los hábitos alimentarios inadecuados por otros más saludables y se modifican otros estilos de vida, como los hábitos sedentarios, a favor de un estilo de vida más activo³¹.

En consecuencia, las estrategias cognitivo-conductuales para modificar los hábitos han adquirido un gran auge en el campo del tratamiento de la obesidad³². Las técnicas cognitivo-conductuales (TCC) pueden definirse como un tratamiento psicológico basado en la teoría de que un problema (en este caso la obesidad) se mantiene por ciertos pensamientos y creencias disfuncionales o erróneos. La TCC es una técnica de terapia del comportamiento con el objetivo de modificar la actitud de un paciente cambiando los antecedentes y las consecuencias, junto con técnicas cognitivas orientadas a la identificación, evaluación y reestructuración de esos pensamientos disfuncionales³³.

En el 2005, Shaw et al. realizaron una revisión sistemática de las intervenciones psicológicas para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad³⁴.

Según esta revisión, la TCC es más eficaz que el placebo en la pérdida de peso. Pero el dato más destacable de dicha revisión es que la TCC junto al tratamiento dietético/ejercicio es mucho más eficaz que el tratamiento dietético/ejercicio por sí sólo. Además, incrementar la intensidad de la intervención conductual aumentó significativamente su eficacia³⁴. Por todo ello, podemos afirmar que en la actualidad, el tratamiento más eficaz parece ser la opción terapéutica más adecuada.

Se han descrito numerosos tipos de intervenciones, como la terapia conductual, cognitiva, psicoterapia, terapia de relajación e incluso hipnoterapia. La terapia conductual incluye múltiples intervenciones, como mantener un registro de la alimentación y la actividad física (auto-monitorización), controlar señales asociadas con la comida (técnicas de control de estímulos), educación nutricional, asesoramiento nutricional (comer despacio, etc...), técnicas de resolución de problemas, técnicas de reestructuración cognitiva (terapia cognitiva), etc.³⁵. Otros autores han propuesto técnicas de autosatisfacción con la imagen corporal, técnicas de asertividad, de habilidades sociales, etc., pero con una mayor heterogeneidad en las intervenciones que no permiten hasta la fecha establecer unas recomendaciones claras para el tratamiento de la obesidad.

Un aspecto importante de la terapia cognitivo-conductual es la relación entre el profesional sanitario y el paciente. En este sentido, el profesional debe establecer un vínculo de confianza con el paciente, que le ayude en el enorme cambio que debe realizar en sus hábitos diarios. El profesional debe ayudar al paciente a establecer unos objetivos terapéuticos reales (nunca mayor al 10% del peso inicial), y centrarse en los aspectos relacionados con la salud, y no en las cuestiones estéticas. En 1992, los autores Prochaska y DiClemente establecieron un modelo teórico para el cambio de conducta que puede usarse como referencia en la relación entre el paciente obeso y el profesional sanitario^{36,37}. Según este modelo, no todos los pacientes se encuentran en la misma predisposición para cambiar sus hábitos. En la figura 8 se representa las distintas etapas por las que puede pasar un paciente a la hora de modificar sus hábitos.



Figura 8. Modelo teórico de Prochaska y Di Clemente para el cambio de conducta de un paciente³⁸

El modelo teórico descrito por estos autores, aunque es el más empleado en Atención Primaria, no es el único modelo de cambio de hábitos. Uno de los primeros modelos fue el descrito por Becker en 1974, denominado modelo de creencias de salud³⁹. Según este modelo, las percepciones de un individuo determinan su conducta. Por tanto, factores como la percepción subjetiva de cada individuo sobre la posibilidad de desarrollar una enfermedad determinada,

creencias sobre la gravedad de desarrollar una cierta enfermedad o las creencias del sujeto respecto a la efectividad de la acción, pueden determinar los hábitos de un paciente³³. Posteriormente, otros autores como Martin Fishbein e Icek Ajzen⁴⁰, y sobre todo la teoría o el modelo social cognitivo, desarrollado por Albert Bandura, han aportado otros puntos de vista hacia una explicación de la conducta de un paciente⁴¹.

La labor fundamental del profesional sanitario por tanto reside en reconocer la fase en la que se encuentra el paciente con obesidad, ya que la actuación será diferente en una fase u otra. Además, se han desarrollado diversas estrategias interesantes para mejorar la relación profesional-paciente, como por ejemplo la llevada a cabo en el estudio STRATOB⁴², en la que se ha desarrollado una estrategia para realizar la terapia cognitivo-conductual a través de las nuevas tecnologías, como a través de aplicaciones para smartphones.

1.2.3. Tratamiento farmacológico y quirúrgico

El tratamiento farmacológico de la obesidad se usa con frecuencia como un coadyuvante al tratamiento dietético. En España, en el momento de la redacción del presente documento, solamente el principio activo Orlistat, en sus formas comercializadas (Xenical[®] o Allí[®]), estaba disponible en farmacias⁵.

Y es que el tratamiento farmacológico de la obesidad presenta un gran inconveniente, como es la elección de un mecanismo de acción que sea eficaz y no altere el metabolismo normal de una persona. Por ejemplo, si activáramos el metabolismo lipídico mediante la estimulación adrenérgica produciríamos un efecto hipertensor y taquicárdico⁴³. Por esto, el efecto terapéutico del fármaco debe ser mayor que los riesgos inherentes a su uso, algo que no ocurre con frecuencia en la terapia farmacológica de la obesidad.

Los mecanismos de acción farmacológica para el tratamiento de la obesidad son básicamente dos: de acción central o de acción periférica⁴⁴. Cuando hablamos de acción central hacemos referencia a fármacos que incrementan la saciedad o disminuyen el apetito a través de la inhibición de la recaptación de serotonina, noradrenalina o dopamina en el centro de saciedad del cerebro, incluyendo el hipotálamo y el sistema límbico⁴⁵. Estos fármacos también pueden actuar de forma periférica aumentando la termogénesis o la lipólisis. Por otro lado, los

fármacos de acción periférica actúan reduciendo la absorción de grasa en el tracto gastrointestinal⁴⁶.

A pesar de todo el esfuerzo que se ha realizado en la investigación farmacológica de la obesidad, la mayoría de los fármacos se han retirado. Este es el caso de la combinación fenfluramina/phentermina, un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina, pero que fue retirado en 1997 por su relación con el desarrollo de enfermedad valvular cardiaca y la hipertensión pulmonar (aproximadamente en 1 de cada 8 pacientes)⁴⁰.

La sibutramina, comercializada en España como Reductil[®], también actúa sobre la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Pero su uso se asocia a un aumento de la actividad simpática, y por tanto un efecto hipertensor⁴⁵. El estudio SCOUT, que se desarrolló para valorar la presencia de efectos adversos con este fármaco, puso de manifiesto una elevada prevalencia de infarto de miocardio, ACV y otras enfermedades cardiovasculares, por lo que finalmente la casa comercial (AbbottTM) decidió retirarlo del mercado⁴⁷.

Otra aproximación bastante interesante por su efecto no sólo en la obesidad sino en el control de sus complicaciones, como la diabetes tipo 2 o la dislipemia, fue aportada por el fármaco rimonabant⁴⁸. Este fármaco, comercializado como Acomplia[®] (Sanofi-AventisTM), actúa como antagonista de los receptores endocannabinoides tipo CB-1, cuya sobreactivación está asociada a los efectos deletéreos de la obesidad (Figura 9)⁴⁹. Sin embargo, los efectos adversos neurológicos y psiquiátricos parecen ser mucho mayores que los beneficios terapéuticos, incluyendo algunos casos de suicidio, por lo que fue retirado en 2008⁴⁰.



Figura 9. Mecanismo de acción de rimonabant⁴⁹. En la figura se representa las consecuencias de la sobreactivación del sistema endocannabinoide.

En la actualidad, existen otras aproximaciones bastante interesantes y que abren una nueva vía al tratamiento de la obesidad. La FDA aprobó en 2012 el uso de dos nuevos fármacos, la lorcaserina, un agonista específico del receptor de serotonina 5-HT_{2c}, activando neuronas POMC anorexígenas en el hipotálamo, provocando una señal de saciedad y reduciendo el consumo de alimentos⁵⁰. El otro fármaco, la combinación phentermina/topiramato, actúa mediante un mecanismo simpático-mimético de acción central, a través de la phentermina, mientras que el topiramato bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, dispara la actividad del GABA, inhibe los receptores de glutamato y de la enzima anhidrasa carbónica⁵¹. A pesar de esto, el mecanismo exacto en la pérdida de peso se desconoce, aunque podría deberse a un descenso de la ingesta de alimentos, inhibición del apetito o aumento del gasto energético.

Una aproximación reciente y que parece muy prometedora es el nuevo fármaco naltrexona/bupropion (Contrave[®]), aprobado por la FDA en 2014. La naltrexona se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento de la intoxicación aguda con opiáceos, ya que este fármaco es un antagonista no selectivo de los receptores de opiáceos. Por su parte, el bupropion es un fármaco indicado para el cese del tabaquismo, con actividad inhibitoria de la recaptación de dopamina y

noradrenalina, por lo que tiene un mecanismo de acción similar al descrito anteriormente⁵².

Además de estos, existen otros compuestos como los análogos de GLP-1, o la combinación de glucagón/análogo de GLP1, que también parecen tener un efecto prometedor para el tratamiento de la obesidad⁴⁰. En la tabla 5⁵³ se representan las opciones pasadas, presentes y futuras para el tratamiento farmacológico de la obesidad.

Tabla 5. Fármacos que han sido usados para el tratamiento de la obesidad

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Estado actual
Tiroxina	Aumenta la tasa metabólica	Hipertiroidismo, palpitaciones, ansiedad, insomnio, diarrea	No indicado para la obesidad
Dinitrofenol	Desacopla la fosforilación oxidativa en las mitocondrias	Cataratas, neuropatía, sensación de calor, sudoración	Retirado
Anfetamina	Aumenta los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y serotonina en el cerebro	Adicción, dolor de cabeza, náuseas, sequedad de boca, nerviosismo, ansiedad, hipertensión, taquicardia	Prohibido como un medicamento antiobesidad
Fentermina	Amina simpaticomimética	Dolor de cabeza, insomnio, irritabilidad, palpitaciones, nerviosismo y aumento de la presión arterial	Uso a corto plazo (<12 semanas)
Diethylpropion	Amina simpaticomimética	Boca seca, insomnio, palpitaciones y dolor de cabeza	Uso a corto plazo (<12 semanas)
Aminoxaphen (Aminorex)	Acción simpaticomimética indirecta	Hipertensión pulmonar	Retirado
Fenilpropanolamina	Agonista central del receptor α 1-adrenérgico	Ictus hemorrágico, psicosis	Prohibido en los EE.UU.
Fenfluramina, dexfenfluramina	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina	Hipertensión pulmonar, valvulopatía	Retirado
Sibutramina	Inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina	Dolor de cabeza, insomnio, boca seca y estreñimiento	Retirado

Rimonabant	Antagonista del receptor cannabinoide	Depresión, náuseas, mareos, artralgia y diarrea	Retirado
Orlistat	Inhibidor de la lipasa	Diarrea, flatulencia, hinchazón, dolor abdominal y dispepsia	Comercializado
Lorcaserin	Agonista selectivo del receptor 5-HT _{2C}	Dolor de cabeza, mareos y náuseas	Recientemente aprobado
Qnexa (topiramato y fentermina)	El topiramato bloquea los canales de sodio voltaje-dependiente de la, los receptores de glutamato y la anhidrasa carbónica, y aumenta la actividad de GABA; La fentermina es simpaticomimética	Diarrea, posible daño al feto, aumento de la frecuencia cardíaca	Recientemente aprobado
Tensofesina	Inhibición de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina	Boca seca, náuseas, aumento de la ira y la hostilidad	No aprobado
Cetilistat	Inhibidor de lipasas	Diarrea, flatulencia, hinchazón, dolor abdominal, heces grasas	No aprobado
Contrave	El bupropión aumenta la actividad de las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC). La naltrexona bloquea el receptor opioide en las neuronas POMC, evitando la inhibición de la retroalimentación y aumentando la actividad del POMC	Náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, vómitos, mareos, insomnio, boca seca y diarrea	Todavía bajo investigación

5-HT: 5-Hidroxitriptofano, GABA: ácido γ -aminobutírico

En aquellas ocasiones en las que ni el tratamiento dietético, cognitivo-conductual ni el farmacológico son eficaces, como en aquellos pacientes con un mayor grado de obesidad (IMC $>40\text{kg/m}^2$), es necesario recurrir a un tratamiento quirúrgico, sobre todo en aquellos pacientes que presentan

alguna comorbilidad que pone en riesgo su salud⁵⁴. Diversos estudios han mostrado que estas técnicas son capaces de reducir el peso y el porcentaje de grasa hasta el punto de normalizar ciertos parámetros bioquímicos, como la glucosa en sangre⁵⁵.

La SEEDO estableció en el año 2007 los siguientes criterios para los que un paciente podía ser sometido a este tipo de intervención, entre los que destaca el hecho de presentar un IMC mayor de 40 ó mayor de 35 con comorbilidades, haber presentado un fracaso con otras intervenciones terapéuticas y que exista una adecuada comprensión de las alteraciones producidas por la intervención y una buena posibilidad de adhesión a la estrategia terapéutica propuesta³.

Existen técnicas muy diversas, que van a depender del grado de obesidad del paciente, como la gastroplastia, bypass gástrico o derivación biliopancreática (Figura 10). Otras técnicas quirúrgicas simplemente restrictivas como la banda gástrica o la gastroplastia vertical anillada pueden ser menos efectivas que el bypass gástrico⁵⁶.

Los datos referentes a la efectividad de la cirugía bariátrica son bastante prometedores ya que el 50% de los pacientes mantienen gran parte del peso perdido en un periodo de 5 años, además se reduce la mortalidad por cáncer en un 60%, por ECV en un 56% y se reduce la presencia de diabetes tipo 2 en un 92% de los casos⁵⁷. Datos más recientes parecen demostrar que la pérdida de exceso de peso se mantiene en -45% durante un periodo de 15 años tras la intervención⁵⁸, lo que confirma su eficacia.

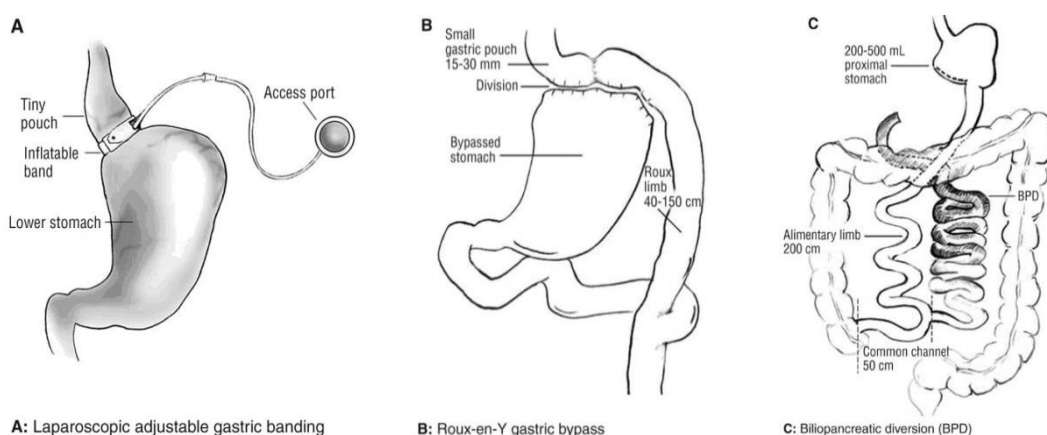


Figura 10. Principales técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad⁵⁹

A pesar de la aparente eficacia de la cirugía de la obesidad, esta técnica no es suficiente para acabar con el problema del paciente. Como ocurre con las otras alternativas terapéuticas, la cirugía debe ir acompañada de una serie de recomendaciones dietéticas, actividad física y soporte psicológico posterior a la operación. Además, la cirugía de la obesidad no está exenta de complicaciones, como las deformaciones en la piel, las carencias de micronutrientes por los problemas de absorción, como los déficits de tiamina, cianocobalamina, ácido fólico y hierro, y otros problemas como el síndrome de “dumping” (vómitos), y en ocasiones trastornos depresivos⁶⁰, lo que demuestra que esta intervención debería usarse sólo en casos muy concretos, y siempre bajo un estricto control de un equipo multidisciplinario.

1.3. ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

1.3.1. Enfermedades metabólicas

1.3.1.1. Síndrome Metabólico

Tras numerosas definiciones del Síndrome Metabólico (SMet)⁶¹, diversas asociaciones internacionales como la International Diabetes Federation, la American Heart Association (AHA) y la National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), han desarrollado una definición armonizada para este síndrome.

El SMet puede definirse como un conjunto de factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2, y suelen estar asociados a la obesidad de tipo abdominal. Con frecuencia, estos factores suelen concurrir en un mismo paciente, aunque también pueden aparecer de forma independiente. En el caso de que estén alterados de forma simultánea, decimos que el paciente padece o presenta SMet⁶².

Estos factores de riesgo son el perímetro de la cintura, específico para la etnia del paciente (Tabla 6), presión arterial elevada, dislipemia (aumento de los triglicéridos o descenso del HDL-c), y el aumento de la glucosa basal en ayunas.

Tabla 6. Valores específicos del perímetro de cintura en los distintos países/grupos étnicos

País / Grupo étnico	Perímetro de la cintura (como indicador de obesidad central)
Europeos	Varones ≥ 94 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del Sur	Varones ≥ 90 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm
	Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm
	Mujeres ≥ 90 cm

Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más rigurosos. La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no el país de residencia.

Como hemos comentado, la definición o los criterios para definir el SMet han ido variando en los últimos años. En la tabla 7 se resumen las definiciones usadas con mayor frecuencia:

Tabla 7. Características de las diferentes definiciones propuestas por las sociedades científicas OMS, EGIR y ATP-III

OMS,1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa	Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia (solamente a las personas no diabéticas)	
Dos o más de los factores siguientes:	Dos o más de los factores siguientes:	Tres más de los factores siguientes:
1. Obesidad: IMC > 30, o ICC > 0,99 en os varones y > 0,85 en las mujeres	1. Obesidad central: CC ≥ 94 cm en los varones o ≥ 80 en las mujeres	1. Obesidad central: CC > 102 cm en los varones o > 88 en las mujeres
2. Dislipemia: Triglicéridos > 1,7 mmol/l o HDL-c < 0,9 en hombres ó 1,0 en mujeres	2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l ó HDL-c < 1,0	2. Hipertrigliceridemia: Triglicéridos ≥ 1,7 mmol/l
3. Hipertensión: Presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratamiento farmacológico	3. Hipertensión: Presión arterial ≥ 140/90 mmHg, o tratamiento farmacológico o ambos	3. Disminución del HDL-c: < 1,0 mmol/l en los varones o < 1,3 en mujeres
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min	4. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l	4. Hipertensión: presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico 5. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud. EGIR: Group for Study of Insulin Resistance. ATP-III: Adult Treatment Panel III. IMC: Índice de masa corporal. ICC: Índice cintura-cadera. HDL-c: High density level lipoprotein-cholesterol. CC: Circunferencia de la cintura.

En la actualidad, la definición armonizada establece como punto diferencial la presencia simultánea de 3 de los 5 factores, independientemente de si presenta o no obesidad central⁶¹. De tal modo, que la definición actual vendría dada por la propuesta en la siguiente tabla:

Tabla 8. Definición armonizada del síndrome metabólico

MEDIDAS	PUNTOS DE CORTE CATEGÓRICOS
Circunferencia de cintura elevada *	Definiciones específicas de país y población
Triglicéridos elevados (tratamiento con fármacos para triglicéridos elevados es un indicador alternativo †)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
HDL-c reducido (tratamiento con fármacos para HDL-c reducido, es un indicador alternativo †)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en hombres <50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres
Presión arterial elevada (tratamiento antihipertensivo en un paciente con antecedentes de hipertensión, es un indicador alternativo)	Sistólica ≥ 130 y/o diastólica ≥ 85 mmHg
Glucosa en ayunas elevada ‡ (El tratamiento farmacológico de la glucosa elevada es un indicador alternativo)	≥ 100 mg/dl

HDL-c Indica lipoproteína colesterol de alta densidad. * Se recomienda que los puntos de corte de las FDI se utilicen para los no europeos y los puntos de corte IDF o AHA / NHLBI para las personas de origen europeo hasta que se disponga de más datos. † Los fármacos más comúnmente usados para triglicéridos elevados y HDL-c reducido son fibratos y ácido nicotínico. Un paciente que toma 1 de estos fármacos se puede presumir que tiene triglicéridos altos y bajo HDL-c. Dosis altas de ácidos grasos ω-3 suponen altos niveles de triglicéridos. ‡ La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tendrán el síndrome metabólico según los criterios propuestos.

1.3.1.2. Diabetes Mellitus

Diversos estudios han confirmado la fuerte asociación existente entre el incremento de la grasa corporal, es decir, la obesidad y el desarrollo de la diabetes tipo 2. Así, en la actualidad la obesidad es considerada el principal factor independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 ⁶³.

A pesar de los grandes avances en el estudio de las bases moleculares de la obesidad, el mecanismo exacto por el cual la acumulación excesiva de grasa produce diabetes todavía se desconoce, aunque evidentemente se han propuesto diversas teorías. Una de ellas está relacionada con el aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres en el plasma, evitando así la captación de glucosa dependiente de insulina, lo que produce una resistencia periférica a la insulina. Además, diversos estudios han mostrado como los ácidos

grasos libres son capaces de inhibir la secreción de insulina en las células pancreáticas.

Por otro lado, diversas hormonas o adipoquinas secretadas por el tejido adiposo podrían estar influyendo en este aspecto. Por ejemplo, la adiponectina, una hormona que ejerce un efecto de sensibilización a la insulina está disminuida en el paciente obeso. Por el contrario, otros factores relacionados con la resistencia a la insulina están aumentados, en especial el factor TNF- α , RBP4, PAI-1 y la resistina. Es importante recordar que la obesidad genera un estado de inflamación similar al estrés metabólico. En estas circunstancias, la sensibilidad a la insulina se reduce, aumentando la glucemia basal, con el fin de mantener constante el aporte de nutrientes a los diferentes tejidos.

Además, existe una interesante teoría que sugiere que la diabetes es más una alteración del metabolismo lipídico que del metabolismo glucídico. Esta teoría postula que el exceso de ácidos grasos produce una acumulación ectópica en ciertos órganos clave, como el hígado y el páncreas, produciendo muerte de las células β y una disminución de la síntesis de insulina, lo que conduce a la hiperglucemia.

No sólo es importante la cantidad de grasa, sino la acumulación preferente de esta. Se ha demostrado previamente que la acumulación de grasa en la región visceral aumenta en mayor medida el riesgo de diabetes que la grasa subcutánea. Esto es debido a que la grasa visceral es menos sensible que la subcutánea a la acción de la insulina. Por otra parte, la actividad lipolítica de la región visceral es mayor, y los ácidos grasos liberados pasan directamente a la circulación portal, lo que produce una alteración de la función hepática y un aumento de la neoglucogénesis.

1.3.2. Enfermedades Cardiovasculares

Según los datos de la OMS, en 2012, la mayor causa de mortalidad a nivel mundial fue debida a enfermedades no transmisibles. En concreto, estas enfermedades causaron más de 68% de las muertes en el mundo. Las cuatro enfermedades responsables de este dato, fueron, en orden de prevalencia, las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, la diabetes y las neumopatías crónicas⁶⁴ (Figura 11).



Figura 11. Principales causas de mortalidad en 2012 ⁶⁴

Como vemos, las enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica o el accidente cerebrovascular (ACV) son la principal causa de mortalidad, por lo que es imprescindible conocer los factores que provocan el desarrollo de estas patologías.

Se sabe la influencia de diferentes factores como el tabaquismo, o el consumo de alcohol, pero sin duda alguna la obesidad, ejerce un papel central en el desarrollo de estas patologías, ya sea de forma directa o indirecta.

Cuando decimos que la obesidad ejerce una influencia indirecta sobre las ECV hacemos referencia a la alteración metabólica asociada a la obesidad, caracterizada por una acumulación de grasa en la región visceral, una alteración del metabolismo de la glucosa que favorece el desarrollo de diabetes tipo 2, una alteración del metabolismo lipídico caracterizado por un aumento de los triglicéridos, colesterol total y LDL-c y una disminución del HDL-c, y un

aumento de la tensión arterial periférica. Todo ello en su conjunto supone un aspecto clave en el desarrollo de las ECV.

Pero por otra parte, diferentes estudios han mostrado un efecto directo de la obesidad sobre el sistema cardiovascular, a través de diferentes procesos como la alteraciones de otros factores metabólicos, disfunción endotelial, inflamación sistémica, cambios en la concentración de diversos factores hemostáticos o alteraciones en la actividad paracrina de la grasa epicárdica⁶⁵.

Uno de los factores metabólicos más influyentes para establecer la relación entre obesidad y ECV es la leptina. A pesar de que la leptina es una hormona que produce una fuerte señal de saciedad, es una hormona secretada a altas concentraciones en pacientes con obesidad, debido a la resistencia que estos desarrollan como consecuencia del exceso de grasa. Al parecer, este aumento de la concentración plasmática de leptina produce un incremento de la actividad simpática, lo que produce un aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca⁶⁶.

La disfunción endotelial, caracterizada por un exceso de proliferación de la musculatura lisa, una alteración de la función plaquetaria y un aumento de la trombosis es probablemente el proceso más crítico del desarrollo de la aterogenicidad en un sujeto⁶⁷. La obesidad parece producir esta disfunción reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico. Esto a su vez se debe al aumento de la secreción de sustancias proinflamatorias, junto con la hiperglucemia, el estrés oxidativo aumentado y la alteración del sistema renina-angiotensina⁶⁸. A nivel molecular, estas alteraciones parecen modificar la producción y la actividad del péptido proaterogénico y vasoconstrictor endotelina-1 (ET-1), debido al aumento de citoquinas como la MCP-1, TNF- α o IL-6⁶⁹.

Además de estas alteraciones, la obesidad se asocia a un aumento de numerosos factores procoagulantes, como el fibrinógeno, factor VIII, IX y XI y el factor de von Willebrand⁷⁰, pero sobre todo del PAI-1⁷¹. En su conjunto, los sujetos con obesidad muestran una tendencia protrombótica en comparación con los sujetos con normopeso, que añadiría un efecto sinérgico a todo lo comentado anteriormente.

Finalmente, otra nueva vía que una la relación entre la obesidad y la ECV viene dada por la actividad del tejido adiposo pericárdico. En general, solemos tener la concepción de que el tejido adiposo que rodea el corazón solamente ejerce un papel energético, o protector como mucho. Y aunque evidentemente esa sea su principal función, diversos estudios han mostrado un efecto paracrino del tejido pericárdico que puede afectar a la función cardiaca⁷². Además del aporte de ácidos grasos libres, el tejido pericárdico es una fuente de diversas citoquinas, en especial MCP-1, IL-1 β , IL6 y TNF- α ⁷³, por ello, se ha propuesto que la determinación periférica de estos compuestos no puede reflejar ciertamente el nivel de inflamación local al que se puede ver sometido un órgano como el corazón⁷⁴. En la siguiente figura se representa un resumen de las posibles relaciones entre obesidad y ECV (Figura 12).

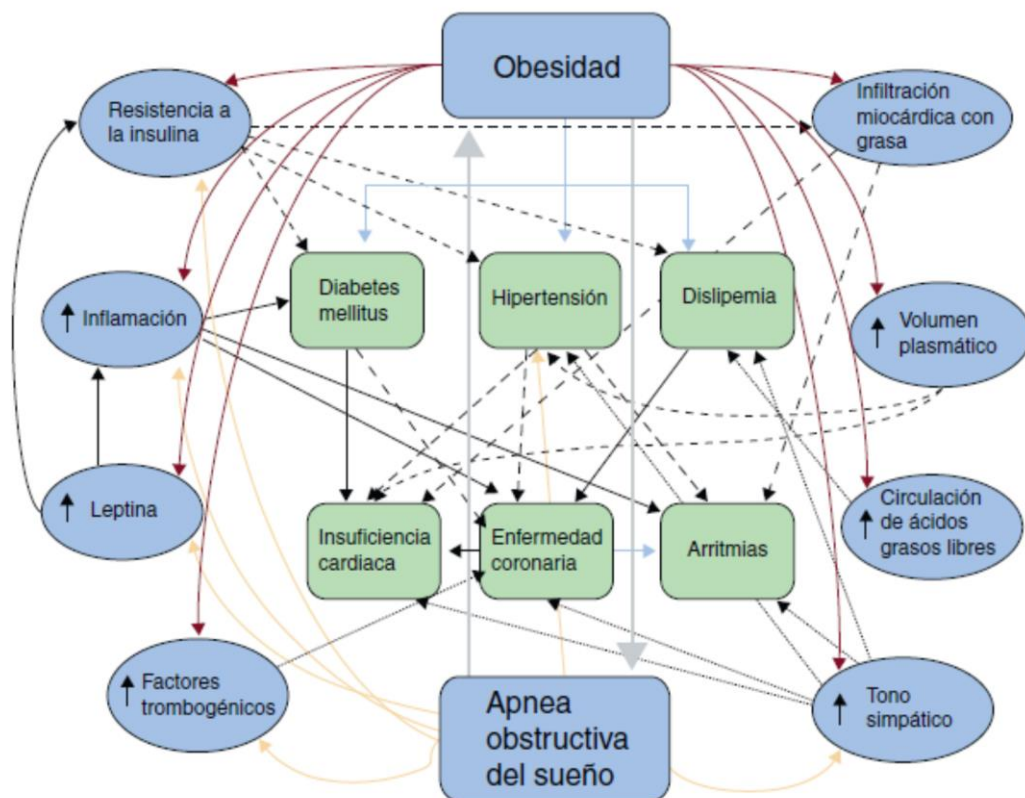


Figura 12. Fisiopatología de la obesidad y la enfermedad cardiovascular⁶⁵

1.3.3. Otras enfermedades asociadas a la obesidad

Aunque normalmente asociamos la obesidad con las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2, consideramos necesario comentar, al menos en la presente memoria, otras alteraciones cuya aparición o desarrollo están íntimamente relacionadas con la obesidad³. Y es que como se ha comentado, la obesidad es una enfermedad que afecta de la cabeza a los pies, o expresado más formalmente, está asociada con mayor riesgo de accidente cerebrovascular⁷⁵ y de gota⁷⁶.

En cualquier caso, hay diversas alteraciones que deben ser comentadas. En primer lugar, es importante recordar un dato que se olvida con cierta frecuencia, y es que la obesidad aumenta el riesgo de mortalidad, de forma creciente, es decir, a mayor IMC mayor riesgo de mortalidad, aunque el dato más relevante quizá sea que la pérdida de peso o reducción de IMC también reduce la mortalidad⁷⁷. Según el informe de la OCDE, cuando una persona incrementa ponderalmente 15 kilogramos, el riesgo de muerte temprana se incrementa un 30%⁷⁸.

Otro dato de gran interés es la relación entre la obesidad y el aumento de la incidencia de algunos tipos de cáncer, de forma dependiente del sexo. Así, en la mujer con obesidad, se aumenta el riesgo de cáncer de vesícula y vías biliares, mama y endometrio, mientras que en el hombre la mayor prevalencia se observa en el cáncer de colon, recto y próstata⁷⁹⁻⁸¹.

La obesidad también afecta a otros sistemas, como el respiratorio, incrementando el riesgo del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), el sistema osteoarticular, incrementando el riesgo de artrosis, e incluso al sistema reproductor, provocando alteraciones menstruales, ovario poliquístico, esterilidad, entre otras^{82,83}.

No podemos olvidar las alteraciones psicosociales presentes en el paciente con obesidad. Por un lado, los gastos sanitarios son un 25% mayores en personas con obesidad, que suele suponer entre el 1-3% del gasto sanitario de un país, aunque en casos como los EEUU este gasto se incrementa hasta el 10%⁷⁸. Las relaciones laborales también se ven afectadas por la obesidad. Según el citado informe de la OCDE, las empresas prefieren a los sujetos con peso normal, ya que esto se asocia a una mayor productividad, y menor absentismo laboral.

Además, y sobre todo cuando la obesidad se desarrolla desde la infancia o la adolescencia, se observa una asociación con ciertas alteraciones psicológicas, como la depresión, peor percepción de la calidad de vida, trastornos emocionales y conductuales y una menor autoestima⁸⁴. Realmente, la obesidad afecta a tantos sistemas y órganos que profundizar en este aspecto queda fuera del alcance de esta memoria. En cualquier caso, en la figura 13 se representan algunas de las patologías asociadas a la obesidad.

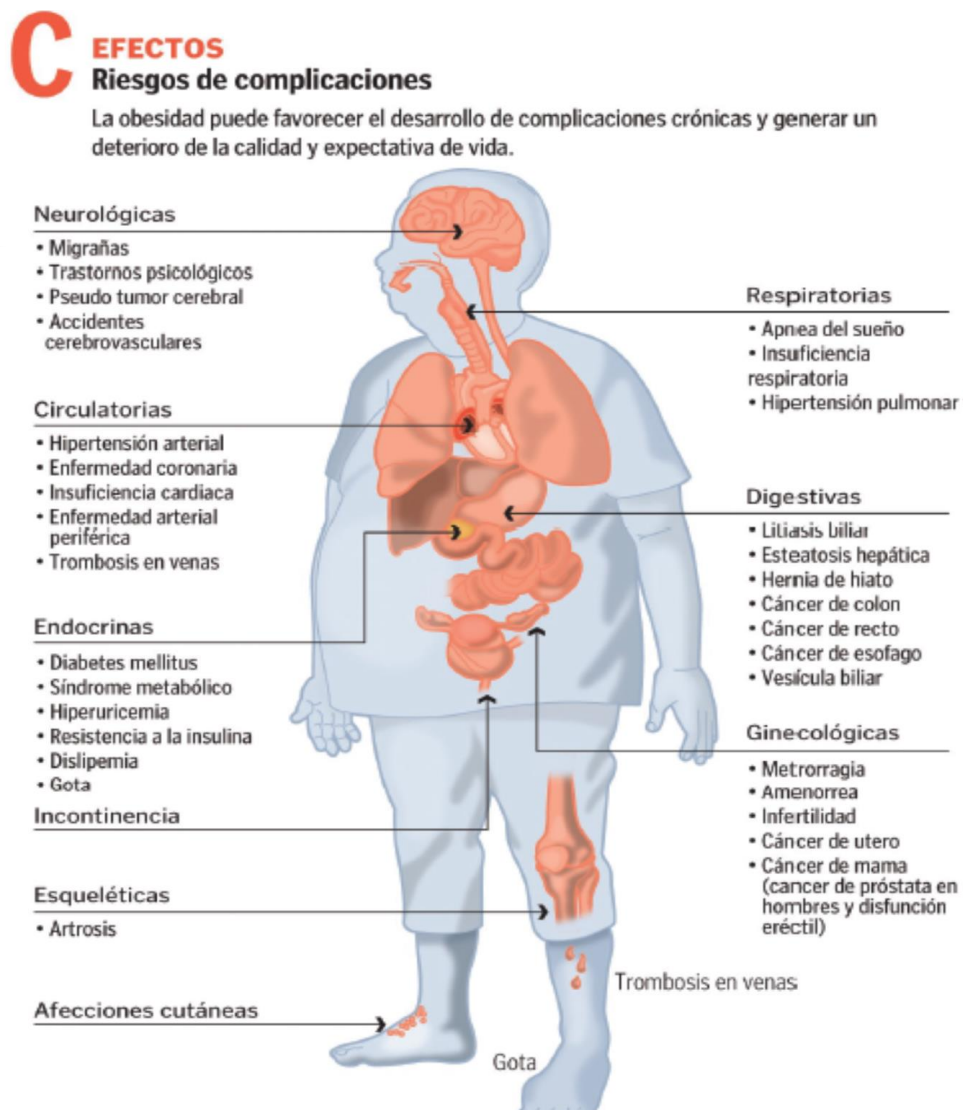


Figura 13. Algunas de las enfermedades asociadas a la obesidad⁸⁵

1.4. RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LAS ALTERACIONES COGNITIVAS

1.4.1. Diferencia entre Funciones cognitivas y Funciones Ejecutivas

Cuando hablamos de la relación entre la obesidad y las alteraciones cognitivas a menudo existe una cierta confusión respecto a los términos que se manejan.

El sistema nervioso central (y en último término el cerebro) es el responsable de la regulación de numerosos procesos como la detección de estímulos, transmisión de la información y respuesta a dichos estímulos, además de la regulación de muchos otros procesos como el funcionamiento de los órganos vitales. Al mismo tiempo, el cerebro también es el responsable de llevar a cabo diferentes procesos mentales complejos necesarios para manejarnos en nuestro día a día. Estos procesos mentales se denominan en su conjunto como funciones cognitivas⁸⁶.

Por tanto, entendemos como funciones cognitivas a aquellas funciones mentales de orden superior necesarias para la vida diaria. Estas a su vez se subdividen en:

- 1- Atención y concentración
- 2- Percepción y reconocimiento
- 3- Orientación
- 4- Memoria
- 5- Lenguaje
- 6- Cálculo
- 7- Funciones ejecutivas⁸⁶

Las funciones ejecutivas, también denominadas “control ejecutivo o control cognitivo” se refieren a una familia de procesos mentales superiores necesarios para activar la concentración o la atención en aquellas situaciones en las que la intuición o el instinto son insuficientes⁸⁷. Esto implica que usar las funciones ejecutivas requiere un esfuerzo mental; por ejemplo, es más fácil seguir haciendo lo que se suele hacer que cambiar, es más fácil caer en la tentación que resistirse, es más fácil “dejarse llevar” que considerar cual sería el siguiente paso más

correcto. De la decisión que se tome en todas estas situaciones se encargarían las funciones ejecutivas.

Normalmente se considera que existen tres núcleos dentro de las funciones ejecutivas⁸⁸, la *inhibición*, que a su vez estaría compuesta por el autocontrol o inhibición del comportamiento, y el control interferencial, que estaría formado a su vez por la atención selectiva y la inhibición cognitiva. El segundo núcleo sería la *memoria de trabajo* (del inglés Working memory). El tercer núcleo es la *flexibilidad cognitiva*, también denominada flexibilidad mental, y está fuertemente ligada a la creatividad (Figura 14)⁸⁹.

A partir de estas funciones, se pueden crear otras funciones ejecutivas de orden superior como el razonamiento, la resolución de problemas y la planificación⁹⁰.

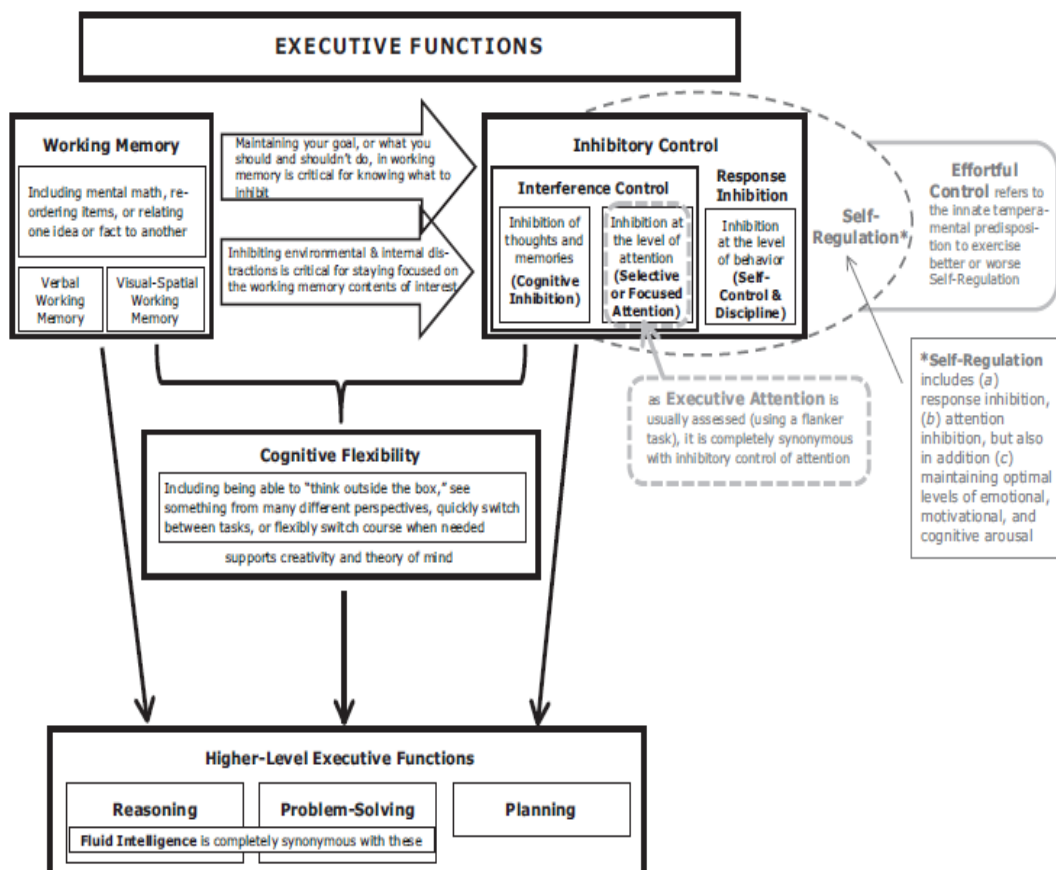


Figura 14. Funciones ejecutivas y otros términos relacionados⁸⁹

1.4.2. Alteración de las funciones cognitivas en la obesidad

Desde el año 2010 en adelante, ha surgido un creciente interés sobre el estudio de la relación entre la obesidad y el deterioro de las funciones cognitivas⁹¹.

A grandes rasgos, podemos afirmar que la obesidad se asocia con un incremento del deterioro cognitivo. Pero el dato que quizá sea más relevante a este respecto consiste en que esta relación se ha puesto de manifiesto tanto en niños⁹², adolescentes⁹³ y adultos⁹⁴.

Así, diversos estudios transversales han puesto de manifiesto como aquellos niños con un percentil de peso >95, presentan un deterioro de funciones tales como la memoria a corto plazo, el funcionamiento global o las capacidades verbales⁹⁵. En adolescentes los resultados obtenidos son similares.

Los estudios realizados en sujetos de edad adulta (19-65 años) parecen ser más numerosos, ya que además de estudios de tipo descriptivo, como los que se han realizado en niños y adolescentes, también contamos con diversos estudios prospectivos que han evaluado el efecto de la obesidad sobre las funciones cognitivas a largo plazo. Así, por ejemplo, en el estudio de Cournot et al., evaluó durante un periodo de 5 años la influencia de los cambios en el IMC con los cambios en las funciones cognitivas⁹⁶. Curiosamente, aunque atendiendo a los datos iniciales aquellos sujetos con mayor IMC presentaban un menor funcionamiento cognitivo, los cambios producidos en el IMC durante los 5 años de seguimiento no ejercieron ningún efecto significativo sobre la función cognitiva⁹⁶. Otros estudios prospectivos como el llevado a cabo por Gunstad et al. aportan datos contradictorios, ya que si bien los sujetos con obesidad presentaron un deterioro de ciertas funciones como memoria o fluidez verbal, al parecer mostraron un mejor rendimiento en pruebas como la atención o la habilidad visuoespacial⁹⁷.

Por tanto, podemos afirmar que la obesidad en el adulto puede ser un predictor de deterioro cognitivo, pero los cambios de peso en sí mismos no predicen de forma consistente los cambios en la cognición.

Si esta situación fuera compleja, la relación entre la obesidad y la función cognitiva en las personas de edad avanzada (>65 años) es todavía más difícil de interpretar. Así, cuando estudiamos los resultados de estudios trasversales

llevados a cabo en sujetos de hasta 72 años de edad, la obesidad parece desembocar en un deterioro cognitivo, al igual que en niños, adolescentes y adultos^{98,99}. Sin embargo, los datos referentes a sujetos de edad muy avanzada (>73 años) muestran la tendencia contraria, es decir, la obesidad en estas personas parece ejercer un papel protector^{98,100}. Los estudios prospectivos llevados a cabo en personas de edad avanzada también muestran datos contradictorios, ya que unos muestran que la obesidad puede predecir el deterioro cognitivo¹⁰¹, mientras que otros parecen indicar un cierto efecto protector de mantener un peso elevado llegados a cierta edad^{102,103}. Además, otros estudios han mostrado como la pérdida de peso en personas de edad avanzada se asocia con un deterioro cognitivo^{104,105}.

Por todo ello, podemos afirmar que el desarrollo temprano de obesidad, ya sea en la niñez o en la adolescencia, se asocia de forma inversa con la capacidad cognitiva, mientras que la relación en el adulto es más compleja. Finalmente, en el anciano, llegar a la edad avanzada con obesidad puede estar relacionado con el deterioro cognitivo, pero pasado cierto umbral, puede ser más beneficioso mantener un IMC elevado que perder peso, en lo que a las funciones cognitivas se refiere.

Se han sugerido diversos mecanismos por los cuáles la obesidad puede producir o favorecer un cierto deterioro cognitivo. Según Smith et al., esta relación podría deberse a que el aumento de peso que se produce en la obesidad podría favorecer una inflamación sistémica leve en el cerebro⁹¹. De hecho, la obesidad puede ser considerada como un estado pro-inflamatorio leve en el cual se produce un aumento de los valores plasmáticos de diversos factores relacionados con la inflamación, como el TNF α , proteína sérica amiloide A (SAA) o la proteína C-reactiva, todos ellos relacionados con el deterioro cognitivo^{106,107}.

La dislipemia asociada a la obesidad puede ser otro factor que esté influyendo. Ciertos estudios han mostrado una relación entre un aumento de los triglicéridos en sangre y un inapropiado transporte de neurotransmisores por la barrera hematoencefálica¹⁰⁸. Además, el tratamiento con hipolipemiantes (estatinas) parece mejorar las funciones cognitivas¹⁰⁹.

Otro factor que une la obesidad con la cognición es la insulina. La insulina regula la función cerebral y los procesos cognitivos, y los transportadores de

glucosa sensibles a la insulina se expresan en la región medial temporal del cerebro, donde se forma la memoria¹¹⁰.

Como se ha comentado anteriormente, la obesidad produce un estado de resistencia a insulina que predispone a padecer diabetes tipo 2. Además, los sujetos con resistencia a insulina tienen mayor probabilidad de sufrir la enfermedad de Alzheimer¹¹¹. En la figura 15 se representa un esquema de la posible relación entre la resistencia a la insulina y el riesgo de Alzheimer.

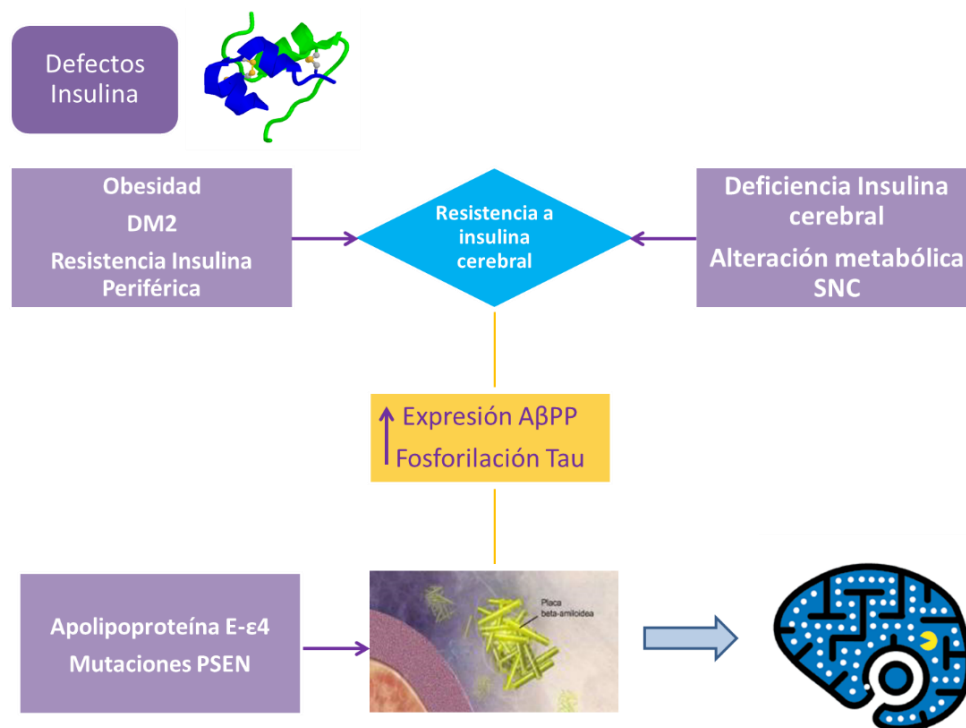


Figura 15. Posible mecanismo de acción de la resistencia a la insulina sobre el riesgo de alteración de las funciones cognitivas¹¹¹

Por otro lado, el tratamiento con insulina intranasal parece mejorar la memoria y reducir la progresión del deterioro cognitivo¹¹². Por ello, la relación entre la insulina y la cognición parece depender de un efecto temporal, es decir, una hiperinsulinemia aguda facilita los procesos cognitivos como la memoria, pero una hiperinsulinemia crónica podría deteriorarlos.

A raíz de estas observaciones cabe preguntarse si la obesidad afecta no sólo a la funcionalidad del cerebro sino también a su anatomía y estructura. En este sentido, el interesante estudio de Ho et al., observaron que un elevado IMC se asocia con déficits en el volumen cerebral de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital¹¹³ (Figura 16). Otros estudios han mostrado un descenso de la materia gris y un aumento de la materia blanca en pacientes con obesidad, probablemente relacionado con un exceso de síntesis de mielina¹¹⁴.

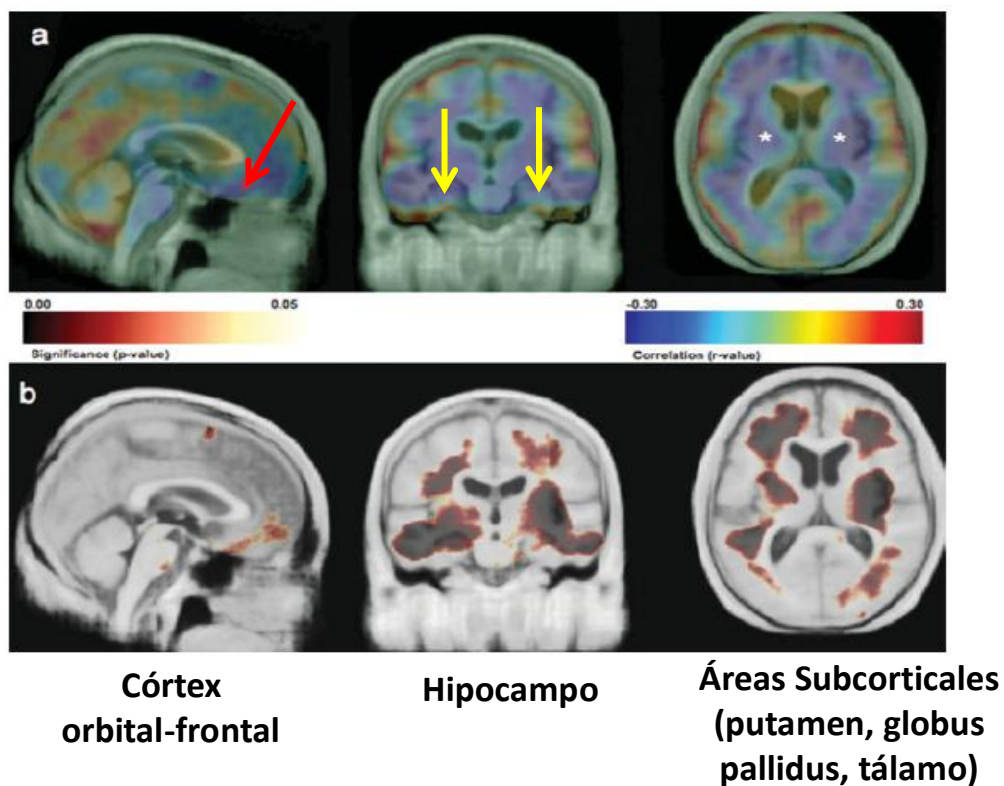


Figura 16. Áreas afectadas por la obesidad, según Ho y cols¹¹³

Finalmente, no podemos obviar la influencia de los factores genéticos en la relación entre la obesidad y la función cognitiva. Los datos más concluyentes parecen estar relacionados con los genes *FTO* (fat mass and obesity associated, Gene ID: 79068), *BDNF* (Brain-derived Neurotrophic Factor, Gene ID: 627), *PSEN1* y *PSEN2* (presenilinas 1 y 2, Gene ID: 5663 y Gene ID: 5664, respectivamente) y el gen *APOe4* (apolipoproteína ϵ 4, Gene ID: 348)¹¹⁵⁻¹¹⁷ (Figura 17).



Figura 17. Principales genes implicados en la relación entre obesidad y deterioro cognitivo^{115–117}

1.4.3. Alteración de las funciones ejecutivas en la obesidad

Aunque parece evidente que la obesidad influye sobre diferentes áreas o dominios de las funciones cognitivas, el dato que parece ser más consistente está relacionado con las funciones ejecutivas¹¹⁸. Esto se debe en gran medida a que las funciones ejecutivas hacen referencia a funciones concretas del cerebro, como la atención selectiva, la inhibición, o la memoria de trabajo, por lo que su determinación es mucho más fácil que aspectos cognitivos como la fluidez verbal o las habilidades matemáticas.

Uno de los mecanismos principales por los cuales la obesidad puede promover un deterioro de las funciones ejecutivas está relacionado con las hormonas implicadas en la regulación del apetito. Así, por ejemplo, la hormona ghrelina, principal hormona orexigénica, es capaz de activar diversas regiones del hipocampo relacionadas con la memoria y el aprendizaje, como por ejemplo las regiones implicadas de regular la memoria a largo plazo y las tareas

espaciales¹¹⁹. Otra hormona reguladora del apetito, como la hormona GLP-1 (glucagon-like peptide -1), secretada en el intestino y encargada de las señales de saciedad, también es capaz de actuar gracias a la presencia de numerosos receptores en diferentes regiones cerebrales, como el hipotálamo y el córtex prefrontal¹²⁰. Más importantes quizá, sean los datos del estudio de Abbas et al., donde se observó que los ratones KO para GLP-1 presentaban problemas de memoria y aprendizaje ¹²¹.

La primera hormona que se describió como producto de secreción del tejido adiposo fue la leptina, y enseguida se pudo demostrar su acción sobre el sistema nervioso ejerciendo una acción saciante sobre el apetito¹²². Más recientemente se ha descrito su relación con procesos de cognición y memoria¹²³, y se ha detectado su actividad en centros implicados en los procesos de recompensa¹²⁴.

Finalmente, otro mecanismo por el cual la obesidad podría provocar un deterioro de las funciones ejecutivas es a través del aumento de la inflamación de bajo grado asociado a la obesidad. El incremento de tejido adiposo que se produce en la obesidad produce un aumento paralelo de diferentes citoquinas proinflamatorias, como el factor TNF- α , la proteína PCR, la interleuquina-6, entre otras¹²⁵. Así, estas sustancias ejercen un efecto negativo sobre diferentes áreas cerebrales críticas para las funciones ejecutivas ¹²⁶, y un exceso de estas sustancias se ha asociado a un descenso de las funciones ejecutivas en modelos animales ¹²⁷.

Una de las alteraciones ejecutivas más estudiadas en relación con la obesidad es la memoria de trabajo. Diversos estudios, como el trabajo de Coppin et al., han observado previamente un deterioro de esta dimensión en sujetos con obesidad¹²⁸. Otros trabajos también han observado un deterioro de funciones como la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones, la planificación y la resolución de problemas, todas ellas asociadas con las funciones ejecutivas^{129,130}. Curiosamente, otras funciones como la fluidez verbal, el aprendizaje y la memoria parecen estar menos afectadas como consecuencia de la obesidad, pero desafortunadamente, los estudios en este campo son muy escasos, por lo que estas observaciones deben considerarse con cierta cautela.

1.5. FACTORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

La obesidad se produce por un desajuste entre el gasto calórico y la ingesta energética, por lo tanto, el gasto energético y la regulación del apetito son dos factores clave en el desarrollo de esta alteración. Esta relación aparentemente simple entre gasto e ingesta conlleva una enorme diversidad de factores como los genéticos, hormonales, e incluso factores psicológicos. Más recientemente se han propuesto otras teorías que serán comentadas brevemente en este apartado.

1.5.1. Factores Genéticos y hormonales

Los factores genéticos parecen explicar hasta un 40% de la variabilidad en el IMC en humanos¹³¹. Asimismo, diferentes observaciones indican que algunos factores determinantes del peso corporal como el metabolismo basal, la respuesta térmica a la ingesta y la actividad física espontánea son, en parte, hereditarias ¹³².

Desde la última edición del mapa genético de la obesidad humana en 2005, han sido numerosos los trabajos que han puesto en evidencia la relación entre la obesidad y la alteración de la expresión génica¹³³. Según este informe, existen 11 genes responsables de 176 tipos de obesidad monogénica en el ser humano (tales como los genes responsables del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome MOMO, entre otros); 50 loci se han relacionado a otros síndromes mendelianos que pueden producir el desarrollo de la obesidad, y unos 244 genes están relacionados con una alteración de ciertos parámetros relacionados con la obesidad, como el porcentaje de grasa, la circunferencia de la cintura o el IMC. Esto implica que todos los cromosomas excepto el Y tienen algún gen relacionado con el desarrollo de la obesidad (Tabla 9).

En un estudio llevado a cabo en nuestra región, se puso de manifiesto la importancia de otros genes en cuanto a la morbilidad asociada a la obesidad, en especial de los genes neurexin 3, metallothionein 1E, keratyn 7¹³⁴.

Tabla 9. Mutaciones monogénicas asociadas a un fenotipo de obesidad en el ser humano

OMIM no.	Síndrome	Locus	Candidate gene
122561	Corticotropin-releasing hormone receptor 1	17q12-q22	<i>CRHR1</i>
602034	Corticotropin-releasing hormone receptor 1	7P14.3	<i>CRHR2</i>
601751	G-protein-coupled receptor 24	22q13.2	<i>GPR24</i>
164160	Leptin (obesity homolog, mouse)	7q31.3	<i>LEP</i>
601007	Leptin receptor	1p31	<i>LEPR</i>
601665	Melanocortin 3 receptor	20q13.2-q13.3	<i>MC3R</i>
155541	Melanocortin 4 receptor	18q22	<i>MC4R</i>
600456	Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2	9q22.1	<i>NTRK2</i>
176830	Proopiomelanocortin (adrenocorticotropin/ β -ipotropin/ α -melanocyte stimulating hormone/ β -melanocyte stimulating hormone/ β -endorphin)	2p23.3	<i>POMC</i>
162150	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1	5q15-q21	<i>PCSK1</i>
603128	Single-minded homolog 1 (<i>Drosophila</i>)	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>

La obesidad también se asocia a diversas alteraciones hormonales, aunque hay que destacar que existe una estrecha relación entre las alteraciones hormonales y las alteraciones genéticas. Por ejemplo, el síndrome de Cushing, paradigma de síndrome endocrino relacionado con la obesidad, se produce por una sobreexposición a hormonas corticoideas, pero este proceso se debe a su vez a una alteración de los genes *PRKAR1A* o *MEN1*, el síndrome de deficiencia de cortisona reductasa se debe a una mutación de los genes *HSD11B1* o *H6PD*, y lo mismo ocurre con otras complicaciones como el Síndrome Bardet-Biedl o el Síndrome de Abright.

Por otro lado, la homeostasis del balance energético está estrechamente controlado en el ser humano por un conjunto de hormonas producidas en diferentes órganos, como el propio tejido adiposo, el páncreas, el hígado, el estómago, el intestino y sobre todo el sistema nervioso central, tal y como se representa en la figura 18. De ellas, dos hormonas han despertado un mayor interés por su relación con la obesidad, como son la leptina y la ghrelina. Así, por

ejemplo, una mutación del gen de la leptina o de su receptor pueden conducir al desarrollo de la obesidad.

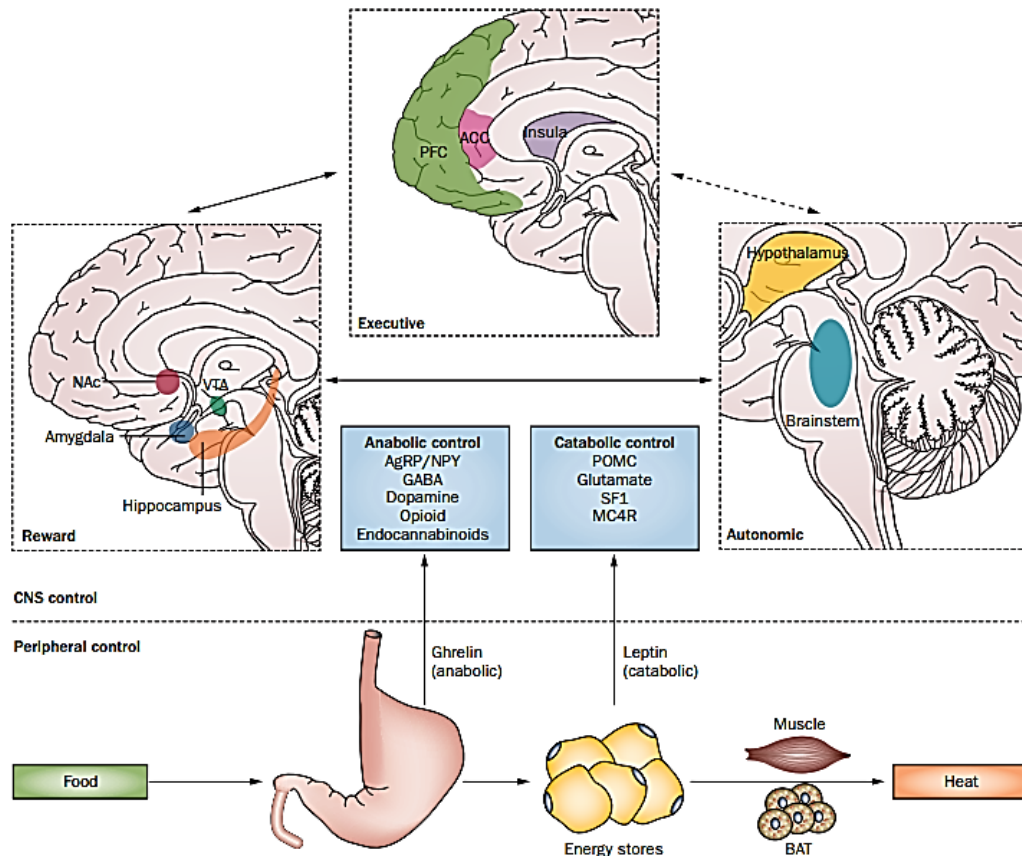


Figura 18. Regulación endocrina del balance energético¹³⁵

1.5.2. Factores psicológicos y sociales

A pesar de todas estas señales periféricas implicadas en la regulación de la ingesta, no debemos olvidar que el ser humano no come necesariamente por impulsos biológicos, sino que su alimentación también está determinada por condiciones culturales, religiosas, hedónicas, etc.

Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de los factores socioculturales como la influencia de la publicidad, la de los mensajes verbales y la preocupación por la imagen corporal, en el establecimiento y desarrollo de los

trastornos alimentarios¹³⁶, por lo que es lógico pensar que estos factores también podrían estar relacionados con el desarrollo de la obesidad.

De hecho, diversos autores han postulado que al igual que la obesidad produce alteraciones psicológicas en el individuo (depresión, alteración de la personalidad, pérdida de autoestima), lo contrario también podría ser cierto, es decir, que la depresión, la pérdida de autoestima, etc., pueden conducir al desarrollo de la obesidad, probablemente por una incapacidad para controlar su ingesta de alimentos¹³⁷.

Estos factores psicológicos están implicados en el enorme incremento de sujetos que padecen obesidad en las últimas décadas, ya que se está evolucionando hacia un ambiente mucho más estresante y competitivo que el que existía hace 50 años¹³⁸. Por tanto, es lógico suponer que, en numerosas ocasiones, estos factores psicológicos están determinando el éxito o el fracaso de la regulación homeostática del peso corporal, o más aún, incluso el éxito o el fracaso del tratamiento dietético de la obesidad.

En este sentido, varios estudios han constatado que diversas variables de desajuste emocional, como sintomatología depresiva, ansiedad y peor calidad de vida relacionada con la salud se asocian con las características psicológicas del individuo, como la Inteligencia Emocional (IE)¹³⁹ y la autoeficacia¹⁴⁰. Pero quizá, lo más importante a este respecto es que ya, en 1977, Bandura y Simon hicieron los primeros hallazgos en control alimentario, logrando que las personas adelgazaran utilizando el autorrefuerzo¹⁴¹.

Sin embargo, a pesar de este importante descubrimiento, siguen siendo lejanos y escasos los estudios centrados en la modificación de las características psicológicas del sujeto para el tratamiento de la obesidad. Y es que, en la actualidad, el abordaje terapéutico de la obesidad por excelencia sigue siendo el tratamiento dietético y la modificación de los hábitos saludables, pero desafortunadamente esta aproximación terapéutica se ha demostrado muy ineficaz, sobre todo en aquellos sujetos con un peso corporal elevado o en sujetos con otras alteraciones metabólicas, como la diabetes tipo 2 ¹⁴², ya que en la mayoría de los casos, estos pacientes recuperan la mayor parte del peso perdido.

1.5.3. Otros factores

La percepción pública propone que la obesidad es una enfermedad debida, en su mayor parte, a una falta de voluntad o por glotonería, dando lugar a un aumento del consumo de calorías, pero al contrario de lo que cabría esperar, hoy en día existen datos que evidencian que el consumo de calorías no sólo no está aumentando, sino todo lo contrario. De hecho, en los Estados Unidos, aunque ha habido un descenso significativo en la ingesta calórica, especialmente de alimentos ricos en grasa, la prevalencia de obesidad ha aumentado de forma masiva¹⁴³.

Existen diversas teorías para intentar explicar esta aparente paradoja, pero hay un dato fundamental que debemos tener en cuenta a la hora de intentar clarificar esta situación, y es que, la prevalencia de la obesidad se ha disparado en los últimos 30 años, por lo tanto, no parece probable que este aumento se deba a modificaciones genéticas, ya que es un periodo demasiado pequeño para dejar actuar a la evolución. Por consiguiente, parece evidente que otros factores, como los factores ambientales o los factores psicológicos y sociales deben estar desempeñando un papel fundamental a este respecto. Es decir, el principal problema en la sociedad actual respecto a la obesidad no es controlar la cantidad de calorías ingeridas, sino más bien controlar los mecanismos fisiológicos que regulan el peso corporal.

1.6. ETIOGENIA DE LA OBESIDAD: REGULACIÓN DEL APETITO

Debido a que la obesidad se desarrolla como consecuencia de una oscilación entre el gasto y la ingesta, el control del apetito se revela como un factor clave para el desarrollo de la obesidad. En este apartado vamos a profundizar en este aspecto y su relación con la obesidad.

1.6.1. Regulación a corto y a largo plazo

1.6.1.1. Saciedad a corto plazo: señales del tracto gastrointestinal y el hígado

De modo muy general, la regulación de la ingesta se regula por dos procesos fisiológicos clave, la regulación de la saciedad a corto plazo y a largo plazo. La regulación a corto plazo estaría encargada de controlar la cantidad de alimentos ingerida en cada comida (Figura 19), y se produce mediante señales gástricas (mecano- y quimiorreceptores), señales hormonales (colecistoquinina, glucagón like peptide-1 y ghrelina, entre otras) y señales hepáticas.

Cuando empezamos a ingerir alimentos, se produce una distensión de la pared gástrica que es detectada por unos receptores activando una señal vagal-neural que es transmitida por vía aferente al cerebro (Figura 19). Lógicamente, a mayor cantidad de alimento ingerida, mayor señal de saciedad. Paralelamente, se sintetiza la hormona colecistoquinina (CCK), que refuerza esta señal de distensión. Por ejemplo, ingerir gran cantidad de agua puede distender el estómago y producir saciedad, pero dura únicamente unos 30 segundos¹⁴⁴.

Conforme progresan los alimentos del estómago al intestino, diferentes quimiorreceptores van detectando la cantidad de nutrientes ingerida (hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos), produciendo otra señal vagal-neuronal hacia el metencéfalo-mielencéfalo, donde se reciben e integran estas señales.

Al mismo tiempo, para reforzar estas señales nerviosas, se sintetiza y libera una gran cantidad de hormonas implicadas en la regulación del apetito, aunque cabe destacar la CCK y el GLP-1 como las principales señales anorexígenas (para terminar la ingesta) y la ghrelina como hormona orexígena (para iniciar la ingesta). Además, estas hormonas actúan tanto a nivel periférico como a nivel central, por lo que no se sabe con exactitud su mecanismo de acción, es decir, no

sabemos con exactitud si la regulación hormonal de la ingesta a corto plazo se realiza a nivel periférico, a nivel del sistema nervioso central (SNC) o ambos.

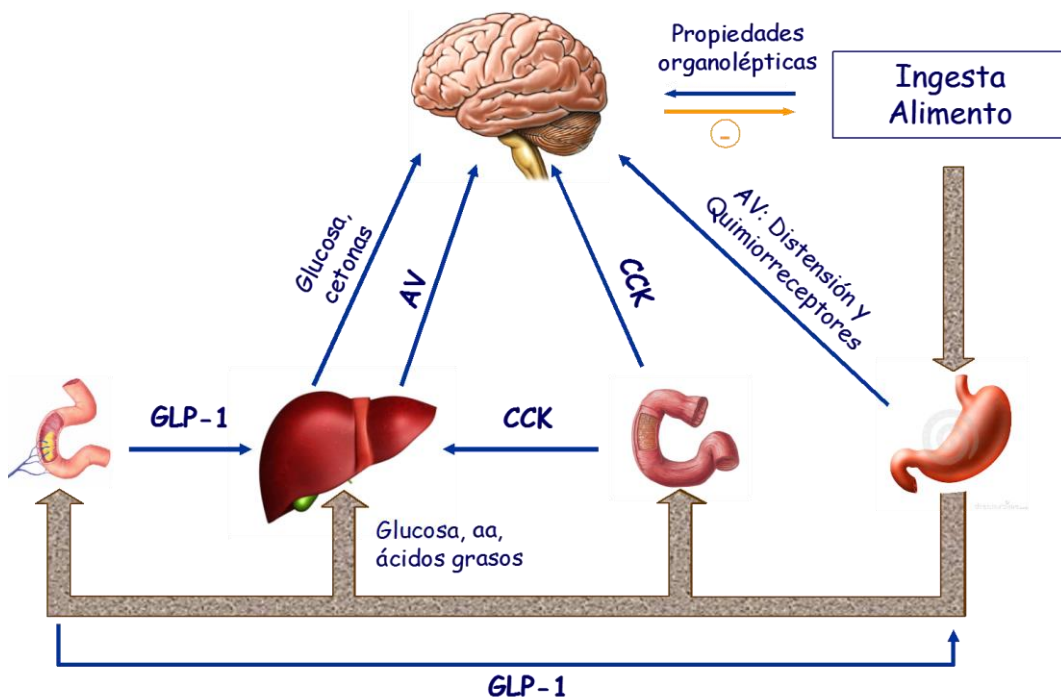


Figura 19. Regulación a corto plazo de la ingesta de alimento. Las señales de los receptores de distensión y de los quimiorreceptores están implicadas en la terminación de la ingesta de alimento. La glucosa, aminoácidos y ácidos grasos llegan al hígado a través de la vena porta. El hígado envía una señal al cerebro, además de proporcionarle glucosa y cetonas, inhibiendo la ingesta de alimento.

El último órgano que parece estar implicado en la regulación a corto plazo es el hígado, que al igual que en el tracto gastrointestinal, dispone de unos quimiorreceptores sensibles especialmente a los niveles de glucosa, aminoácidos y ciertos ácidos grasos. Igual que se ha descrito anteriormente, en presencia de estos nutrientes se produce una señal aferente vagal, pero en este caso estas señales pueden ser tanto orexígenas, cuando los niveles de nutrientes son insuficientes, o anorexígenas, en el caso de que el hígado detecte una cantidad adecuada de nutrientes (Figura 19).

1.6.1.2. *Saciedad a largo plazo: señales adiposas*

Las señales a largo plazo regulan sobre todo el tiempo entre una comida y la siguiente, y dependen de la cantidad de tejido adiposo y de la cantidad de alimento ingerida. Las dos hormonas principales encargadas de la regulación a largo plazo son la insulina y la leptina (Figura 20), por lo que parece evidente que uno de los objetivos de esta regulación a largo plazo es el mantenimiento del equilibrio energético y del peso corporal.

La insulina es una hormona secretada por las células β -pancreáticas en función de la ingesta de alimentos, especialmente de carbohidratos y aminoácidos, y es menos sensible a los lípidos. La cantidad de insulina secretada en cada comida depende de la cantidad de carbohidratos y aminoácidos ingerida, pero también de la cantidad de grasa corporal. Existen dos hormonas, el GLP-1 y el polipéptido insulinotrópo glucosa-dependiente (GIP) que van a activar la señal de producción de insulina en presencia de nutrientes.

Aunque en general solemos pensar que la insulina actúa a nivel periférico disminuyendo los valores de glucosa en sangre, existen numerosos receptores de insulina en diferentes regiones cerebrales encargadas de la regulación del apetito, como el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo, lo que confirma su acción también a nivel central.

La insulina además parece favorecer la síntesis de leptina, la otra hormona reguladora a largo plazo del apetito, aunque diversos estudios parecen indicar que esto podría deberse al metabolismo de la oxidación de la glucosa, más que a un efecto estimulador directo.

La leptina es una hormona secretada exclusivamente por el tejido adiposo humano, y supuso un hito en la investigación de la obesidad cuando se descubrió que era el producto responsable de la obesidad en los ratones ob/ob. La cantidad de leptina secretada depende de la cantidad de los depósitos grasos, y la asociación es directa y proporcional. Aunque se han descrito numerosas funciones para la leptina, en el tema que nos ocupa, la leptina regula la cantidad de grasa corporal, reduce el apetito debido a su efecto anorexígeno, y también interviene en el metabolismo. Concretamente, la leptina es un factor de saciedad que disminuye la ingesta de alimento y aumenta el gasto energético, causando una reducción significativa del peso corporal.

El mecanismo de acción depende de la cantidad de grasa dentro de cada adipocito. Así, en periodos de ayuno, cuando se libera grasa mediante los procesos de lipólisis, la secreción de leptina se inhibe, mientras que tras la ingesta de alimentos, cuando el adipocito absorbe parte de la grasa de los alimentos y aumenta de tamaño, se activa fuertemente la producción de leptina. Aunque la leptina se secreta por todos los adipocitos, su acción se realiza a nivel central gracias a los receptores de leptina (OB-R), situados también en el ARC.

La leptina también participa en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, ya que favorece la movilización y asimilación de la glucosa, aunque inhibe el almacenamiento del glucógeno hepático, lo que parece indicar que favorecería el aumento del gasto energético mediante la oxidación de sustratos, como los carbohidratos (Figura 20).

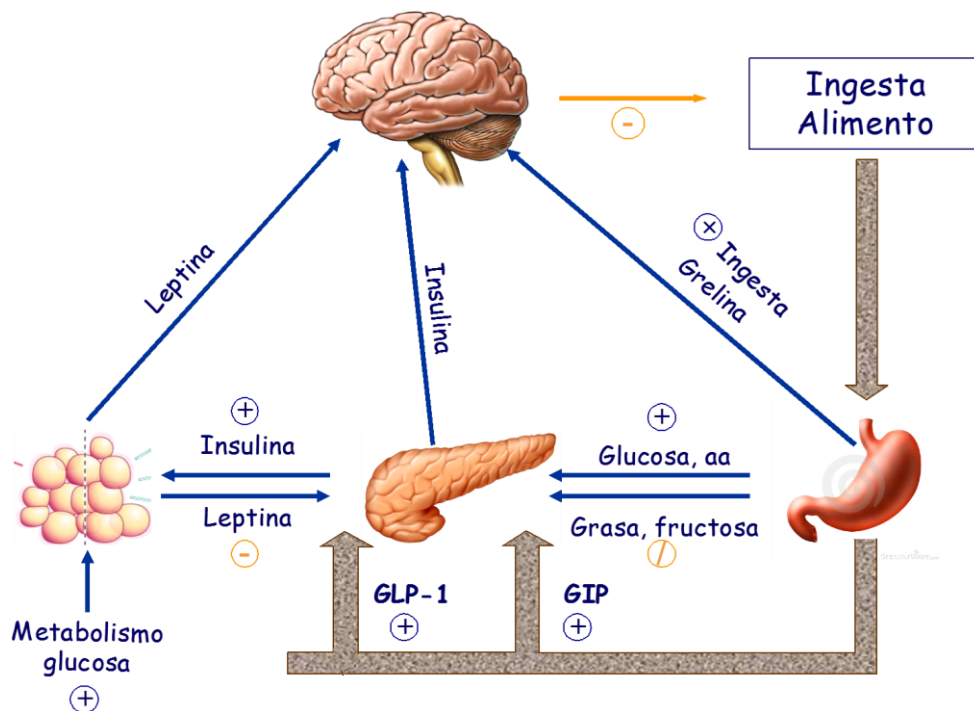


Figura 20. Regulación a largo plazo de la ingesta de alimento. La insulina es secretada en respuesta al estímulo producido por la glucosa, los aminoácidos y las hormonas incretinas. La grasa y la fructosa no estimulan la secreción de insulina (⊖). La insulina actúa directamente en el SNC inhibiendo la ingesta de alimento y aumentando el gasto energético o indirectamente estimulando la producción de leptina en el tejido adiposo. La leptina puede inhibir directamente la ingesta de alimento por su acción en el SNC y, así mismo, puede inhibir la secreción de insulina por el páncreas, regulando la ingesta a largo plazo.

1.6.2. Control neuronal de la ingesta

Como acabamos de comentar, las señales de saciedad a corto y largo plazo se integran en el SNC, por lo que consideramos adecuado comentar brevemente como se ejerce esta regulación central de la ingesta.

En el SNC se integran todas las señales aferentes que provienen de los quimiorreceptores de la cavidad oral y otros órganos internos, como el hígado, y normalmente se integran en el hipotálamo, que va a ser el primer centro integrador de las señales orexígenas y anorexígenas.

1.6.2.1. Regiones cerebrales implicadas en la regulación de la ingesta de alimento

La unidad de procesamiento central de estas señales parece estar localizada en el tronco encefálico y en el diencéfalo, aunque existen otras áreas muy relevantes como el núcleo ventromedial (VMN), dorsomedial (DMN), paraventricular (PVN) y el hipotálamo lateral (LH).

Una de las primeras teorías acerca de la involucración del SNC en la regulación del apetito vino por los experimentos realizados en animales a través de la lesión selectiva de ciertas áreas cerebrales, lo que condujo, en los años 40-50, a la teoría del “centro del hambre” (localizado en el LH) y el “centro de saciedad” (que estaría en el VMN), aunque hoy en día se ha demostrado que ambas regiones son a la vez inhibitoras y activadoras de la señal de alimentación.

La amígdala es otra región reguladora del apetito, ya que recibe información de numerosas áreas cerebrales, como es la información sensorial procesada procedente de diferentes áreas de la corteza cerebral, información visceral sensorial procedente de los núcleos solitario y parabraquial del tronco encefálico y aferencias del PVN y LH, por lo que se la considera como una parte integradora de la unidad central procesadora¹⁴⁵.

En la actualidad, más que hablar de regiones cerebrales concretas, se prefiere usar el concepto de vías o rutas neuronales, debido al descubrimiento de numerosos neurotransmisores y mediadores implicados en este proceso (Figura 21).

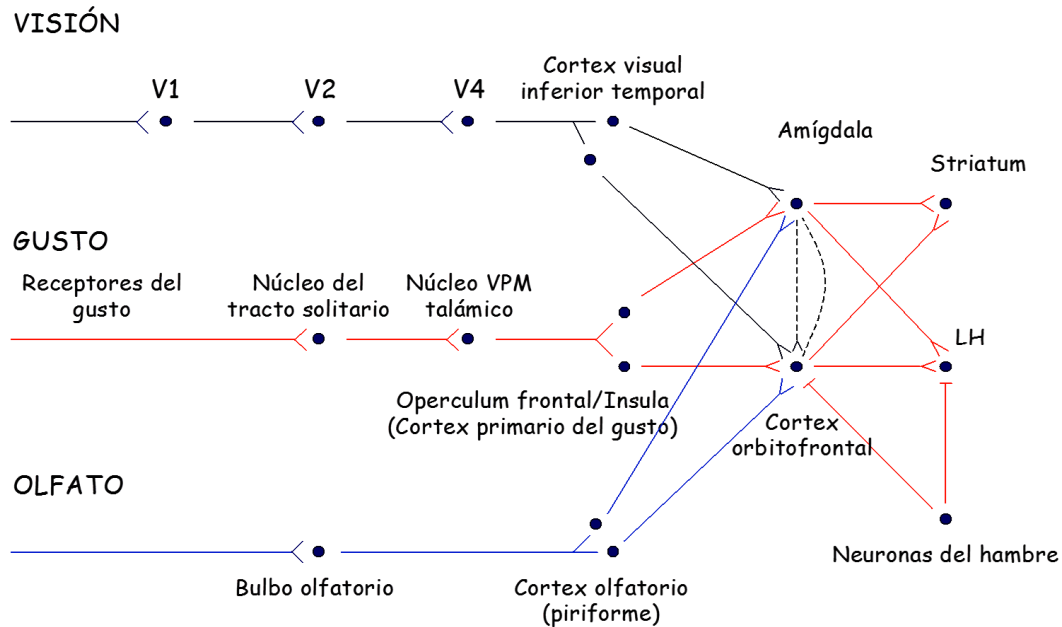


Figura 21. Esquema de las vías olfatorias y del gusto en primates, mostrando su convergencia entre sí y con las vías visuales. VPM = Núcleo ventral posteromedial talámico; V1, V2, V4 = Áreas visuales corticales¹⁴⁶.

1.6.2.2. Vías orexigénicas cerebrales

Dentro de esta vía englobaríamos a diferentes hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos que tienen un efecto orexígeno, es decir, estimulador de la ingesta de alimento. Existe una gran cantidad de factores implicados en esta vía, pero profundizar en ellos escapa del alcance del presente trabajo, por lo que en la tabla 10 hemos descrito algunos de los más relevantes. De todos ellos, debido a su implicación en el desarrollo de obesidad, cabría destacar el Neuropéptido Y, y el producto del gen AgRP, ambos implicados en la señalización de la leptina.

Tabla 10. Hormonas, neurotransmisores y neuropeptidos que estimulan la ingesta

Ácido γ -aminobutírico (GABA)	<i>Hormona concentradora de la melanina (MCH)</i>
Aldosterona	Hormona concentradora de melanocitos (MSH)
β -Casomorfina	Neuropéptido Y (NPY)
β -Endorfina	Norepinefrina (NE, receptor α_2)
Corticosterona	Opioides
Dinorfina A	Orexinas/Hipocretinas
Encefalinas	Péptidos derivados del gen pro-opiomelanocortina (POMC)
Galanina	Péptido YY (PYY)
Grelina	Proteína relacionada con el gen Agouti
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHGR)	

1.6.2.3. Señales anorexigénicas cerebrales

Estos factores son los responsables de producir las señales de saciedad en el cerebro, es decir, las señales anorexigénicas. Como en el caso anterior, el número de moléculas implicado en estas señales de señalización es enorme, y una explicación detallada de su mecanismo de acción escapa del ámbito de este trabajo (ver referencia 143 para mayor información a este respecto), por lo que como en el caso anterior, hemos considerado más adecuado describir en la tabla 11 algunos de los más relevantes.

Cabría destacar el papel de las melanocortinas en este proceso. Alteraciones polimórficas de la Hormona estimuladora de α -melanocitos (α -MSH) y su recetor (MCR-4) están presentes en un elevada prevalencia en los sujetos con mayor grado de obesidad, lo que destaca la relevancia, por un lado, de los factores genéticos, y por otro lado, de la correcta regulación del apetito, en el equilibrio del metabolismo energético y el desarrollo de la obesidad.

Tabla 11. Hormonas, neurotransmisores y neuropeptidos que inhiben la ingesta

Amilina	Leptina
Anorectina	Neurotensina
Bombesina	Norepinefrina (NE, receptor β)
Calcitonina	Oxitocina
Ciclo-histidil-prolina diketopiperazine	Péptido liberador de la gastrina (GRP)
Colecistoquina (CCK)	Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP)
Dopamina	Péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)
Enterostatina	Péptido 2 similar al glucagón (GLP-2)
Factor ácido del crecimiento del fibroblasto	Polipépt. activador de adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP)
Factor liberador de la corticotropina (CRF)	Polipéptido pancreático (PP)
Glucagón	Serotonina (5-HT)
Histamina	Transcripto regulado por cocaína y anfetamina (CART)
Hormona estimuladora de α -melanocitos (α -MSH)	Urocortina
Hormona liberadora de Tirotropina (TRH)	Vasopresina
Insulina	Péptido regulador de la transcripción de cocaína-anfetamina (CART)
Interleukina 1 β (IL-1 β)	

1.6.3. Implicación del Sistema Nervioso Central en la regulación del apetito

Aunque el hipotálamo es considerado como un centro integrador, su función está modulada por la denominada “ruta hedónica”, que media las respuestas placenteras y motivacionales de la comida. Esta ruta se encuentra localizada en el área ventral tegmental (VTA) y el nucleus accumbens (NAc) (Figura 22). El VTA es un área que regula la alimentación en base a su sabor, a su palatabilidad, más que en función de los requerimientos energéticos. Las proyecciones dopaminérgicas del VTA hacia el NAc regulan las propiedades motivadoras, de recompensa y satisfactorias de varios estímulos, ya sea de la comida, del tabaco o de las drogas, por ejemplo.

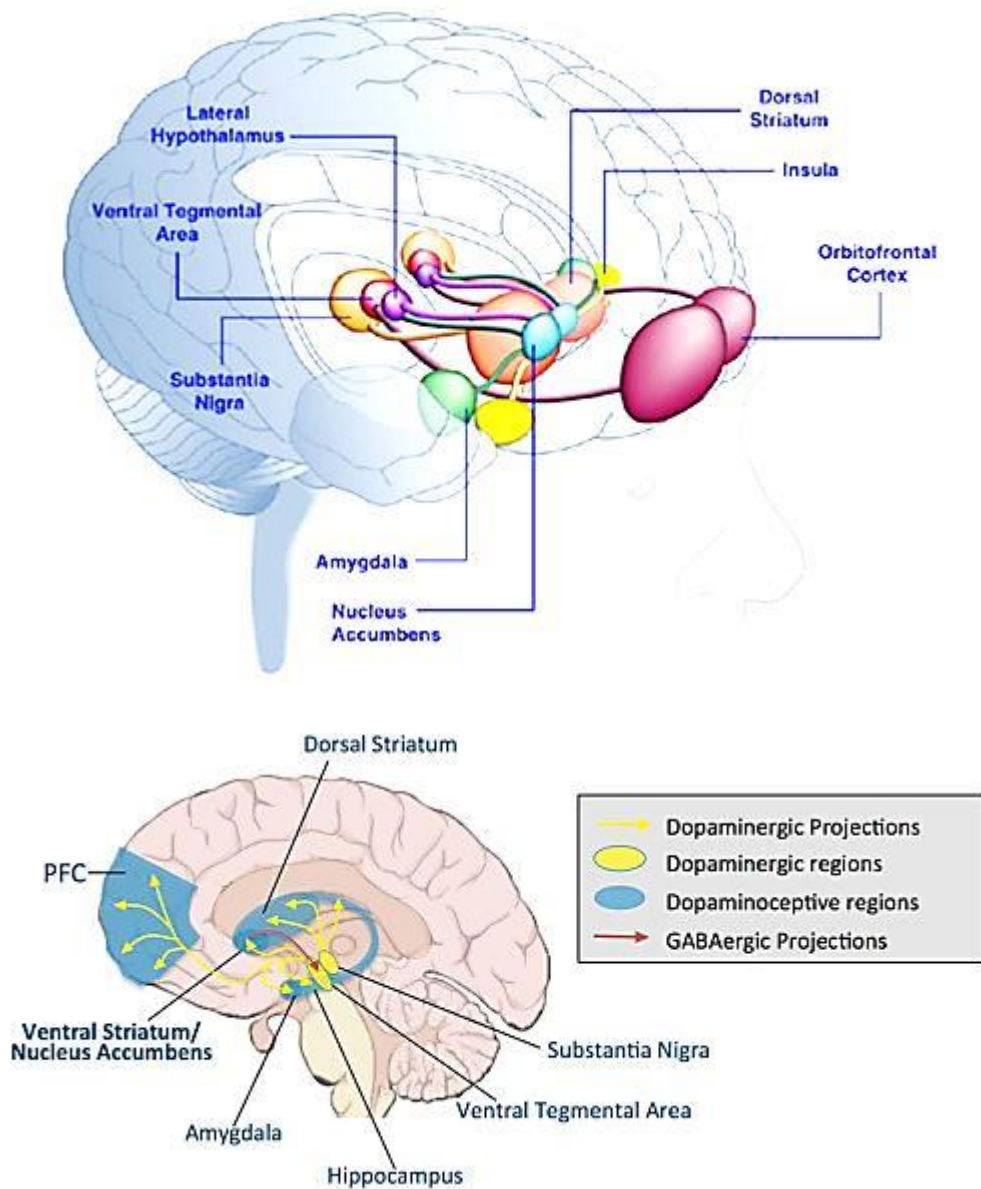


Figura 22. Representación anatómica del circuito de recompensa

Una respuesta placentera o “recompensante” a la comida podría explicar por qué seguimos comiendo aún en ausencia de hambre, un hecho muy común sobre todo en niños obesos¹⁴⁷.

En principio, se podría esperar que, si la comida produce una respuesta placentera como el tabaco o las drogas, la respuesta a nivel metabólico fuera similar. En este sentido, existen ciertas similitudes que merecen ser destacadas, en especial la estimulación de la síntesis de receptores μ -opiode y D1-Dopamínico y el aumento de la producción de dopamina en el NAc tras la ingesta de alimentos altamente palatables, aunque evidentemente el aumento de dopamina no es tan potente como el producido por ciertas drogas como la cocaína¹⁴⁸.

Otros datos que relacionan el centro de recompensa con el apetito vienen dados por estudios realizados en sujetos con terapia de mantenimiento con metadona, los cuales afirman un mayor consumo de alimentos dulces que antes del tratamiento. Además, sujetos diagnosticados de alcoholismo o de consumo/dependencia a la cocaína suelen preferir consumir soluciones azucaradas que los sujetos control¹⁴⁹.

En definitiva, estos datos vienen a demostrar que la regulación del apetito no sólo depende de cuestiones fisiológicas, como la cantidad de nutriente, sino que muchos otros factores, regulados a nivel superior, como el aspecto, el olor o la sensación de placer, pueden sobrepasar el control fisiológico y promover su ingesta.

1.7. RITMOS BIOLÓGICOS Y OBESIDAD

1.7.1. Breve introducción a la Cronobiología

La cronobiología es la ciencia que se encarga del estudio de los ritmos biológicos, como por ejemplo los ritmos de vigilia-sueño, hambre saciedad, producción hormonal, regeneración celular, temperatura, presión arterial, etc., en los seres vivos¹⁵⁰.

Esta regulación se lleva a cabo en el ser humano gracias al marcapasos interno central localizado en el hipotálamo.

No obstante, existen otros relojes periféricos situados en órganos clave, tales como el corazón, estómago, hígado y tejido adiposo que se encargan de controlar de forma más precisa las características circadianas de determinados aspectos fisiológicos propios de cada órgano¹⁵¹.

La regulación de los ritmos biológicos se lleva a cabo gracias a señales hormonales que actúan tanto a nivel local como periférico. Dentro de estas señales, la melatonina, una amina biogénica derivada del triptófano juega un papel clave, ya que esta hormona se secreta en la glándula pineal con un patrón rítmico de 24 horas en función de la presencia o ausencia de luz, influyendo al mismo tiempo en los marcadores periféricos, determinando así la regulación circadiana del organismo¹⁵².

Por tanto, un correcto funcionamiento de este sistema de regulación es fundamental para mantener la homeostasis del organismo. Así, se ha demostrado que aquellos sujetos con alteraciones del sueño tienen una incapacidad para controlar los ritmos de síntesis de melatonina, lo cual se refleja en multitud de variables biológicas, como el sistema respiratorio (asma nocturna), sistema digestivo (úlceras gastroduodenales), el sistema vascular (hipertensión, aumento del riesgo de accidentes vasculares), y el sistema nervioso (bajo rendimiento cognitivo, trastornos afectivos, e incluso parece estar relacionado con determinadas enfermedades mentales como el trastorno bipolar, la esquizofrenia, trastornos de ansiedad, etc.)¹⁵³.

1.7.2. Ritmos Biológicos en la Regulación del Apetito

La cronobiología evidentemente también juega un papel clave en el control del apetito, y al mismo tiempo, la alimentación ayuda sincronizar los ritmos biológicos. Tradicionalmente, la mayoría de los estudios relacionados con el control de la ingesta están relacionados con explicar cómo tiene lugar la regulación homeostática del mismo (cantidad y calidad del alimento ingerido), sin embargo, han sido mucho menos estudiados los aspectos temporales de dicha regulación¹⁵⁴.

En este sentido, se han detectado ritmos circadianos en la selección de nutrientes en el ser humano, si bien los resultados no son tan evidentes como en animales de experimentación. Está claro que el ser humano de forma innata promueve la actividad durante el día y el descanso por la noche, sin embargo, los condicionantes culturales son muy importantes en la distribución de nutrientes¹⁵⁴.

Si nos centramos en los ritmos de los factores neuroendocrinos reguladores de la ingesta en el ser humano, las concentraciones plasmáticas de leptina fluctúan con un ritmo circadiano con un pico máximo a las 04:00 horas¹⁵⁵. Además, estos ritmos se correlacionan inversamente con los de la hormona corticotropa y el cortisol. Quizás, el dato más relevante para el presente proyecto es que en sujetos obesos, la amplitud de los ritmos tanto de leptina como de cortisol están atenuados, especialmente en sujetos con obesidad androide o visceral¹⁵⁶, es decir, las oscilaciones diarias desaparecen, tal y como se muestra en la figura 23. De hecho, estos cambios en los ritmos de producción de leptina y cortisol están asociados a consecuencias metabólicas graves, como la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, etc.^{157,158}.

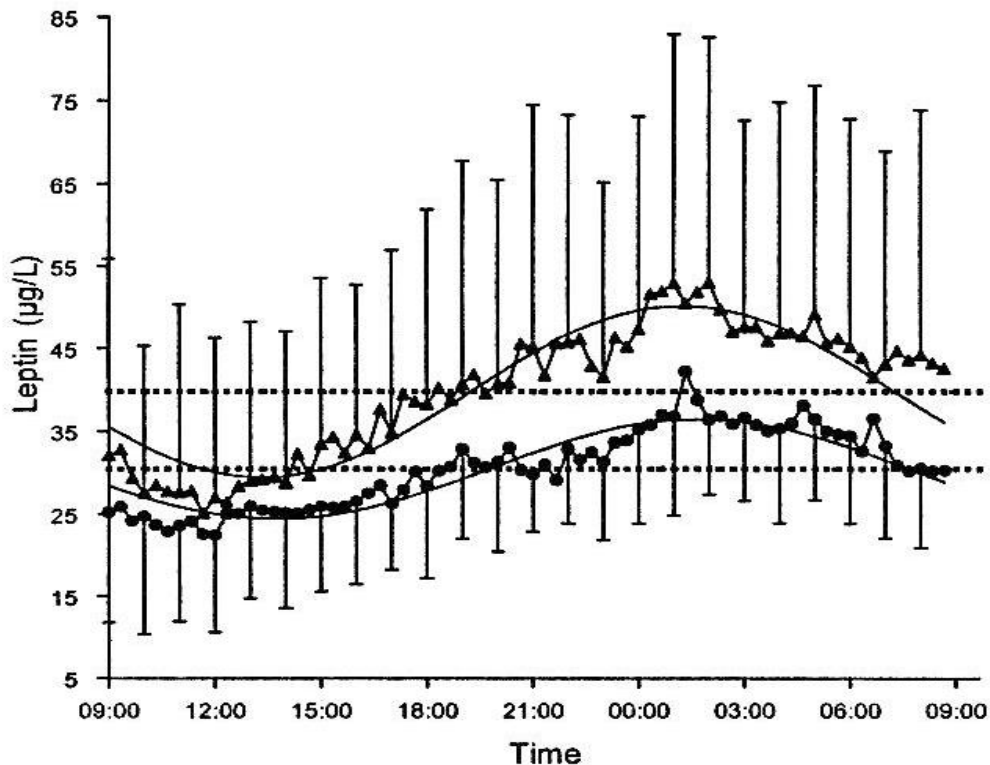


Figura 23. Ritmos diarios en las concentraciones de leptina plasmática con peso normal (fila superior) y mujeres obesas (fila inferior)¹⁵⁶

La relación entre la aparición o el desarrollo de la obesidad y una alteración de los ritmos biológicos se aprecia más claramente en una rara variación del comportamiento alimentario en el ser humano que se conoce como el síndrome del comedor nocturno. Estos pacientes son típicamente obesos, muestran anorexia por la mañana, hiperfagia por la tarde-noche e insomnio por la noche. El análisis de los ritmos hormonales de estos pacientes muestra elevadas concentraciones de cortisol y una pérdida de los ritmos de leptina y melatonina¹⁵⁹.

De hecho, diversos autores postulan que las alteraciones en los ritmos circadianos endógenos de estas señales orexígenas y anorexígenas pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento de patrones anormales de alimentación y ganancia de peso en humanos ^{158,160}. No obstante, las bases moleculares de estas alteraciones hormonales y de comportamiento alimentario permanecen por determinar.

Si bien es cierto que los ritmos diarios de síntesis de estas señales se encargan de regular el apetito, el tipo de dieta también puede jugar un papel clave en el control de los ritmos de alimentación. Así, una dieta baja en carbohidratos produce un aumento de las concentraciones de Neuropeptido-Y y noradrenalina (neurotransmisor efector del sistema nervioso simpático), junto a un descenso de serotonina^{161,162}.

Además de estos factores bioquímicos, existen otros factores relacionados con los ritmos biológicos que influyen en la regulación del apetito. El horario de la comida es uno de los factores más importantes en cuanto a la regulación del apetito. Desde prácticamente el nacimiento, nos establecen unos horarios de comida que forman un control superior al propio sistema neuroendocrino regulador del apetito.

Hoy en día, gracias a los avances en crononutrición, sabemos que el momento de la ingesta es muy importante en cuanto a la regulación del apetito, ya que el momento en que se ingiere un alimento establece su aprovechamiento, es decir, según cuando comemos, un alimento puede digerirse y metabolizarse de forma más o menos eficiente.

La hora a la que nos alimentamos es uno de los principales factores para ajustar nuestros ritmos biológicos, junto a la luz. Normalmente, la primera ingesta del día es como una señal de activación que sincroniza los ritmos de numerosos procesos biológicos.

Como decimos, el ser humano no se alimenta únicamente por señales fisiológicas, sino que otros factores como las características culturales, religiosas, sociales y hedónicas pueden determinar el acto de alimentarse. Por ejemplo, un recién nacido se alimenta del pecho de su madre en periodos de 90-120 minutos, que a los 2-3 meses pasa a un ciclo de 220-240 minutos, y al cabo de 1 año el ciclo ya es muy parecido al del adulto.

La selección de nutrientes es un proceso que no está tan claro su ritmicidad en el ser humano. Está claro que ingerimos más alimentos por el día, cuando somos más activos, que por la noche, pero existen tantos condicionantes culturales, sociales, etc., que dificultan establecer una relación clara. Lo que sí es evidente es una serie de cambios respecto a la utilización de nutrientes. Por ejemplo, la tolerancia a la glucosa y el tránsito intestinal disminuyen por la

noche, lo que parece indicar que la cena no debe ser abundante ni excesivamente rica en hidratos de carbono.

Por el contrario, en el desayuno, la tolerancia a los carbohidratos es mayor, así que sería el momento más adecuado para su consumo. También debería consumirse en este momento una cantidad suficiente de proteínas, para conseguir un estado de alerta que rompa la inercia del sueño.

Desafortunadamente, no se ha hecho hasta la fecha ningún estudio a largo plazo con el suficiente nivel de evidencia científica como para establecer unas recomendaciones nutricionales u otras.

1.7.3. Cronodisrupción y obesidad

Estudios epidemiológicos previos habían mostrado algunos antecedentes que hacían pensar que una alteración de los ritmos biológicos, como la que se observa en trabajadores a turnos, gente con malos hábitos de sueño o con cambios de horarios por largos desplazamientos (jet-lag), etc., estaban asociados con el aumento de diversos trastornos metabólicos y otras enfermedades, como el síndrome metabólico¹⁶³. A raíz de estas observaciones se estableció el concepto de cronodisrupción, como una alteración de los ritmos normales fisiológicos y bioquímicos que ponen en riesgo la salud del ser humano¹⁵⁰.

En un estudio llevado a cabo en nuestra región en 2008 se puso de manifiesto la expresión de genes reloj en el tejido adiposo humano y su relación con la obesidad y el síndrome metabólico¹⁵¹, y poco tiempo después se estableció la ritmicidad del tejido adiposo, poniendo de manifiesto la existencia de un reloj biológico interno en el propio tejido adiposo humano¹⁶⁴. A partir de estas observaciones, se han llevado a cabo numerosos estudios confirmando la relación entre la alteración de los ritmos biológicos y la obesidad.

Hoy en día la influencia de la cronobiología sobre el desarrollo de la obesidad es indiscutible, y sabemos que tanto adelantar los ritmos como retrasarlos produce una alteración del metabolismo de la glucosa-insulina y una reducción de la oxidación de sustratos (disminución del gasto energético), por lo que alimentarse fuera de nuestros ritmos biológicos de forma crónica favorece el desarrollo de obesidad¹⁶⁵.

En experimentos donde se ha producido una disrupción del sistema circadiano, se produce una alteración de la secreción de hormonas implicadas en la regulación del apetito y del comportamiento alimentario¹⁶⁶. Además, en nuestra sociedad, debido a los horarios laborales y escolares, se produce una disrupción habitual del patrón sueño-vigilia, lo que se manifiesta en una alteración del ritmo circadiano y el desarrollo de alteraciones metabólicas^{166,167}.

Una de las asociaciones más establecidas entre la cronodisrupción y la obesidad es el hecho de que los sujetos con un cronotipo vespertino presentan un mayor riesgo de obesidad y un peor perfil metabólico^{158,168}. Sin embargo, no sabemos hoy en día si esto se debe a que los sujetos con obesidad simplemente presentan un peor hábito alimentario, o que los sujetos vespertinos presentan un metabolismo energético que les pondría en mayor riesgo de padecer obesidad.

Una de las claves en este sentido puede venir por los pacientes que padecen un trastorno alimentario conocido como síndrome de comedor nocturno. Estos pacientes, si bien presentan una ingesta calórica diaria similar a los sujetos normales, se caracterizan por una anorexia matutina, seguida de una elevada ingesta de calorías (>60% diarias) por la noche, especialmente en forma de lípidos y carbohidratos¹⁶⁹. En este sentido, previamente Harb et al. han observado una correlación entre el cronotipo y los síntomas de trastornos del comportamiento alimentario y del síndrome del comedor nocturno¹⁷⁰, lo que confirmaría la relación que existe entre el cronotipo y los hábitos alimentarios.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la obesidad alcanza unas cifras desorbitadas a nivel mundial y concretamente en nuestro país. Pero quizá, el dato más sorprendente respecto a la obesidad, es que la prevalencia sigue aumentando, ya que se estima que en los años 2020-2030 el porcentaje de individuos con sobrepeso se incrementará hasta casi un 60%. Este rápido incremento ha hecho, como bien sabemos, que a la obesidad se la considera hoy en día como la epidemia del siglo XXI¹⁷¹.

La percepción pública propone que la obesidad es una enfermedad debida, en su mayor parte, a una falta de voluntad o por glotonería, dando lugar a un aumento del consumo de calorías, pero al contrario de lo que cabría esperar, hoy en día existen datos que evidencian que el consumo de calorías no sólo no está aumentando, sino todo lo contrario. De hecho, en los Estados Unidos, aunque en los últimos 10 años ha habido un descenso significativo en la ingesta calórica, especialmente de alimentos ricos en grasa, la prevalencia de obesidad ha seguido aumentando de forma alarmante¹⁷².

Existen diversas teorías para intentar explicar esta aparente paradoja, pero hay un dato fundamental que debemos tener en cuenta a la hora de intentar clarificar esta situación, y es que, la prevalencia de obesidad se ha disparado en los últimos 30 años, por lo tanto, no parece probable que este aumento se deba a modificaciones genéticas exclusivamente, ya que es un periodo demasiado pequeño para dejar actuar a la evolución. Por consiguiente, parece evidente que otros factores, como los factores ambientales o los factores psicológicos y sociales deben estar desempeñando un papel fundamental a este respecto. En último término, es evidente que los pacientes con obesidad no son capaces de equilibrar su ingesta energética con su gasto calórico, por lo tanto, se hace fundamental estudiar con precisión los mecanismos reguladores de la ingesta en el ser humano.

Dentro de los mecanismos implicados en la regulación del peso corporal, el control del apetito juega un papel clave¹⁷³. Precisamente, en el ser humano existe un potente y complejo sistema fisiológico para equilibrar el gasto energético con la ingesta calórica diaria, compuesto tanto de señales aferentes como eferentes¹⁷⁴.

Este sistema consiste en múltiples vías o rutas, las cuales incorporan numerosos sistemas redundantes con el objetivo de asegurar o mantener la necesidad de comer. Este hecho se refleja en que en nuestro sistema circulatorio existen una serie de hormonas que actúan tanto de forma aguda, para iniciar o terminar la ingesta de alimentos, como de forma crónica, regulando la adiposidad y el balance energético¹⁷³.

Recientes estudios han puesto de manifiesto que tanto los sujetos que sufren adicciones como los obesos, presentan alteraciones no sólo asociadas a la sensibilidad a la recompensa o la motivación, sino que también tienen afectadas funciones cerebrales como el condicionamiento, el autocontrol, reactividad al estrés y conciencia interoceptiva¹⁷⁵.

Para ello, se ha desarrollado toda una serie de test o pruebas cognitivas, que si bien no son capaces de medir directamente la actividad cerebral, sí dan una medida cuantitativa y objetiva de la función cerebral. En concreto, dentro de las funciones cerebrales de orden superior, se ha descrito una alteración de las funciones ejecutivas en personas con trastornos del comportamiento alimentario¹⁷⁵, que también podría producirse en sujetos con obesidad.

Las funciones ejecutivas se podrían definir como una serie de procesos mentales de orden superior necesarios para poner atención, concentrarnos, y actuar por encima de los instintos. Dentro de estas funciones podríamos englobar al control inhibitorio, el autocontrol, la atención selectiva, la inhibición cognitiva, la memoria de trabajo (“*working memory*”) y la flexibilidad cognitiva¹⁷⁶. En definitiva, las funciones ejecutivas son las responsables de elegir la opción “correcta” y no “caer en tentaciones”. Centrándonos en el tema que nos ocupa, las funciones ejecutivas son las responsables de una elección alimentaria correcta, lo cual se ha demostrado que no ocurre en sujetos con alteraciones alimentarias, ya sea por exceso o por defecto¹⁷⁷.

A priori, el beneficio más importante que esperamos obtener del presente proyecto es desarrollar una nueva terapia para el tratamiento de la obesidad. Todo esto con el fin de poder diseñar un plan de prevención, que pueda ser implementado incluso en Atención Primaria orientado hacia el tratamiento global de los factores fisiológicos y cognitivos que predisponen a desarrollar esta alteración.

Si realmente confirmamos la influencia de las funciones cognitivas así como la de los ritmos de síntesis de diversas hormonas implicadas en la regulación del apetito, nuestro objetivo será diseñar un nuevo plan de tratamiento del sobrepeso/obesidad en el que se tengan en cuenta aspectos específicos relacionados con estas variables, a través de aportar al paciente una serie de herramientas neurocognitivas que le permitan acceder al conocimiento sobre hábitos saludables que se le aportará a lo largo de la intervención.

Por otro lado, existe un beneficio directo evidente sobre la salud del paciente. Este trabajo pretende, además de reducir peso, intentar controlar junto a la terapia cognitiva, un mayor autocontrol de los estímulos que regulan el apetito. En definitiva, pretendemos establecer una nueva terapia como una alternativa a los tratamientos disponibles en la actualidad.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

El objetivo general de la presente tesis doctoral ha sido evaluar la influencia de los factores cronobiológicos y neurocognitivos en la regulación del apetito y la eficacia del tratamiento de la obesidad en sujetos adultos con sobrepeso y obesidad. Para ello, nos hemos planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Desarrollar una aplicación informática para la evaluación subjetiva del apetito para smartphones.
2. Evaluar si el cronotipo del paciente puede afectar a sus hábitos alimentarios.
3. Analizar la influencia de la pérdida de peso mediante un tratamiento dietético hipocalórico en la síntesis circadiana de hormonas reguladoras del apetito.
4. Estudiar la eficacia de una dieta con una distribución calórica ajustada al cronotipo del paciente frente a una dieta con una distribución calórica convencional.
5. Estudiar la influencia de la pérdida de peso sobre las funciones ejecutivas de los pacientes con sobrepeso/obesidad.
6. Analizar si el entrenamiento de las funciones ejecutivas mejora la eficacia del tratamiento hipocalórico para la pérdida de peso.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

La presente tesis doctoral se ha desarrollado en diferentes fases siguiendo los objetivos propuestos. Por tanto, las siguientes secciones se van a desarrollar siguiendo un esquema similar al descrito en dicha sección.

Debido a que para alcanzar cada uno de los diferentes objetivos hemos llevado a cabo una metodología específica. Vamos a detallar la metodología seguida en cada una de las diferentes fases del proyecto de forma individualizada.

4.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO

4.1.1. Sujetos

Se seleccionaron a 15 voluntarios (10 mujeres y 5 hombres) normopeso, con un índice de masa corporal (IMC) medio de $23,6\text{kg/m}^2$ (IC 95%:20,4-26,8) mediante carteles publicitarios y e-mails. En la tabla 12 se resumen las características clínicas de la población estudiada.

Tabla 12. Características clínicas de la población estudiada (Fase 1)

	POBLACIÓN ESTUDIADA (n=15)	IC (95%)
Edad	24 ± 2	(20 - 28)
Altura (cm)	169 ± 2	(166 - 173)
Peso (kg)	$68,2 \pm 5,3$	(56,9 - 79,5)
IMC	$23,6 \pm 1,5$	(20,4 - 26,8)
Grasa Corporal (%)	$24,8 \pm 2,1$	(20,3 - 29,2)
TMB (Kcal/día)	1555 ± 101	(1318 - 2134)

Media \pm de. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. TMB: tasa metabólica basal.

Los sujetos con alguna enfermedad clínica significativa, como por ejemplo diabetes tipo 2, enfermedad renal o hepática y aquellos que estuvieran tomando alguna medicación que pudiera afectar al peso corporal (hormona tiroidea, coricosteroides, etc) fueron excluidos. Los sujetos que estaban en tratamiento dietético hasta 3 meses antes de la participación en el estudio también fueron excluidos.

El peso corporal se midió en una báscula con una precisión de 0,1kg, con el sujeto en ropa interior, mientras que la altura se midió con un estadímetro TANITA (modelo Harpender) con una precisión de 1cm. A partir de estos datos se calculó el IMC. El porcentaje de grasa corporal se determinó por bioimpedancia a través de un TANITA modelo BC-418 (Tanita Corporation, Tokyo, Japan), con el fin de excluir a aquellos sujetos con un IMC normal pero con exceso de grasa corporal.

El estudio fue llevado a cabo de Junio a Diciembre de 2014, previa autorización escrita del Comité Ético de la Universidad Católica de Murcia. Los pacientes fueron informados del diseño del estudio tanto de forma oral como escrita. Se les aportó una explicación del proyecto de investigación especificando

los aspectos éticos de éste, informando acerca del objetivo de los resultados que se iban a obtener, garantizando la confidencialidad y la anonimidad de los datos, respetando el Convenio de la Declaración de Helsinki.

4.1.2. Diseño

Esta fase del estudio tiene dos experimentos diferentes. En primer lugar, se llevó a cabo un estudio transversal intra-sujetos, usando el tiempo (11 puntos), la comida (rica en carbohidratos (HC) o rica en grasa (HF)) y el método tradicional de papel y lápiz (P-P) y la nueva aplicación (Dietavisa®) como factores independientes. Los 15 sujetos fueron evaluados en 2 días experimentales, separados por 7 días. Todos los participantes llevaron a cabo dos procedimientos experimentales idénticos usando dos manipulaciones dietéticas, una rica en carbohidratos (HC) y otra rica en grasa (HF), en una secuencia alternativa que fue diseñada previamente por el procedimiento del Cuadrado Latino¹⁷⁸. En segundo lugar, estos sujetos siguieron un experimento en condiciones de vida libre en el que se les invitó a analizar sus sensaciones de apetito cada 30 minutos desde el momento de despertarse hasta acostarse.

4.1.3. Puntuaciones subjetivas de apetito

Las sensaciones subjetivas de apetito fueron analizadas por dos métodos diferentes. El método tradicional de papel y lápiz (P-P) consiste en una escala visual analógica (EVA) de 100mm de longitud¹⁷⁹. Nuestra nueva aplicación (Dietavisa®) se les mostró en un smartphone BQ Aquarius 5 (Anexo1), en tres pantallas diferentes, una para cada cuestión. Los participantes fueron invitados a leer la pregunta y entonces mover un cursor a lo largo de una línea horizontal. El cursor también podía moverse al punto indicado directamente con una simple pulsación. Una vez que los participantes confirmaban que la posición del cursor era la sensación subjetiva de apetito “real”, entonces debían presionar un botón de “CONTINUAR”, para confirmar su respuesta. La dimensión horizontal de la nueva aplicación tenía una escala de 100 píxeles (99mm) de longitud.

A los participantes se les presentó una serie de cuestiones acompañadas de una línea horizontal anclada en cada extremo las siguientes palabras “Nada en

absoluto” y “Extremadamente”. El orden y redacción de las preguntas fue idéntica en los dos métodos, y fue el siguiente: ¿Cuánta hambre sientes ahora?, ¿Cómo te sientes de saciado ahora? y finalmente ¿Como de fuerte es tu deseo de comer ahora?

Los voluntarios completaron los dos métodos diferentes alternativamente atendiendo al cuadrado Latino, y una vez completado un método, se retira inmediatamente del voluntario para asegurar que la respuesta del otro método no se pudiera comparar con la anterior. Cada una de las diferentes preguntas se presentó individualmente a los voluntarios, y no podían pasar a la siguiente pregunta hasta completar correctamente el método P-P o la aplicación.

Para las condiciones de vida libre, se solicitó a los voluntarios que completaran la aplicación para smartphones inmediatamente antes del desayuno (considerado como la basal) y cada 30 minutos hasta la hora de acostarse. El smartphone se programó para que sonara una alarma cada 30' para alertar a los voluntarios.

4.1.4. Composición del desayuno rico en carbohidratos y rico en grasa

Los sujetos fueron citados a las 08:00AM, después de al menos 12 horas de ayuno, para analizar las sensaciones basales de apetito. Inmediatamente, se invitó a los participantes a comer un desayuno fijo que consistía de alimentos listos para el consumo (4ª gama). El desayuno rico en carbohidratos (HC) tenía una energía media de 506Kcal (2073Kjul), con una contribución relativa de carbohidratos, grasa y proteínas del 71%, 20% y 9% respectivamente. Por otro lado, el desayuno rico en grasa (HF) fue de 770Kcal (3146Kjul), con una composición del 31% de carbohidratos, 56% de grasa y 13% de proteínas (Tabla 13). Las calorías se estimaron para aportar aproximadamente un 20% del gasto energético diario (estimado a partir de la Tasa Metabólica Basal \times 1,6).

Cuatro horas después de que los sujetos hubieron terminado su desayuno, se les aportó a los voluntarios una comida fija ad libitum. La composición media de la comida fue de 41% de carbohidratos, 50% de grasa y 9% de proteínas (peso medio de 270g). La comida estaba también compuesta por alimentos disponibles para el consumo, de fácil adquisición en cualquier supermercado, con un contenido energético de 610Kcal (2501KJul). A los sujetos se les instruyó para

comer hasta que se sintieran completamente satisfechos. La composición precisa de los desayunos experimentales se representa en el Anexo 2.

Tabla 13. Composición nutricional de los desayunos experimentales (Fase 1)

	DESAYUNO RICO EN CARBOHIDRATOS	DESAYUNO RICO EN GRASA
Peso (g)	372,00	321,00
Kilocalorías	505,70	771,60
Kilojulios	2073,37	3163,56
Carbohidratos (g)	85,90	58,70
Carbohidratos (%)	71,57	30,98
Azúcar (g)	44,80	22,40
Proteínas (g)	10,71	24,90
Proteínas%	8,92	13,14
Grasas (g)	10,40	47,04
Grasas%	19,51	55,87
Grasas saturadas (g)	1,00	12,18
Fibra (g)	9,20	7,80
Sal (g)	0,45	0,21

4.1.5. Actitudes Alimentarias

Para evaluar los hábitos alimentarios de los pacientes y excluir posibles sujetos con síntomas de trastornos alimentarios se realizaron dos cuestionarios, el eating attitudes test-26 (EAT-26) y el three factors eating questionnaire (TFEQ).

El test “Eating Attitudes Test-26 (EAT-26)” es una medida estandarizada de síntomas y características de trastornos alimentarios¹⁸⁰. Para la mayoría de los ítems, los participantes deben indicar hasta qué punto las cuestiones son correctas (por ej., “siento que me preocupo mucho por la comida”) usando una escala Likert, que puntúa desde 0 puntos (“nunca”) hasta 3 puntos (“siempre”). El cuestionario está compuesto por 3 subescalas: dieta, síntomas bulímicos y control oral). La puntuación total se calculó usando un sistema estandarizado de suma de puntuaciones ($\alpha=0,83$)¹⁸⁰.

El cuestionario “The Three Factor Eating Disorder Questionnaire (TFEQ)” es un cuestionario de 51-ítems que mide la restricción alimentaria, la pérdida de

control sobre la alimentación y las sensaciones subjetivas de hambre. El cuestionario está compuesto de 3 subescalas, restricción cognitiva, desinhibición y hambre. Este test tiene una gran consistencia interna. (*Cronbach's alpha* α entre 0,79 y 0,92), y una buena validez convergente y discriminante¹⁸¹.

4.1.6. Análisis Estadístico

Las características generales de esta fase del proyecto se han representado como media \pm de y el intervalo de confianza al 95%. Se determinaron los coeficientes de correlación de Pearson entre el AUC de los métodos P-P y nuestra aplicación para las variables "sensación de hambre", "saciedad" y "deseo de comer". Para analizar las diferentes variables subjetivas de apetito estudiadas se realizó un ANOVA de medidas repetidas con un diseño factorial intra-sujetos (para las variables tiempo \times método \times tipo de desayuno). Se realizó un test post-hoc de Bonferroni para la variable tiempo. El mismo procedimiento se llevó a cabo usando las variables de género, edad e IMC como covariables en un análisis ANCOVA, aunque nuestros datos no mostraron ninguna asociación o efecto de estas variables en las puntuaciones de apetito, probablemente por la homogeneidad de los sujetos estudiados. También se realizó un test de Bland & Altman¹⁸² para evaluar el nivel de concordancia entre el método clásico y nuestra aplicación. Este test se usó para cada tiempo analizado y para cada variable de apetito (hambre, saciedad y deseo de comer). Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS para Windows (versión 21.0; SPSS Inc, Chicago, US).

4.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS

4.2.1. Diseño y sujetos

Para el presente estudio se usó un doble diseño. Por un lado, se realizó un estudio transversal observacional, dirigido a evaluar la relación entre los hábitos alimentarios, cronotipo y el IMC. Por otro lado, se llevó a cabo un estudio de intervención longitudinal donde realizamos una intervención dietética de 3 meses de duración en sujetos con sobrepeso y obesidad. La muestra estuvo compuesta por personal de la Universidad Católica de Murcia y otros voluntarios, con un rango de edad entre los 30 y los 60 años.

El proceso de selección se realizó por e-mail y publicidad, siguiendo una técnica de muestreo probabilístico simple. Fumadores, sujetos con alguna enfermedad clínica significativa (como la diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular crónica, hepatitis o cáncer) y aquellos que estuvieran tomando alguna medicación que pudiera afectar al peso corporal (hormonas tiroideas, corticosteroides, etc.) fueron excluidos de esta fase del estudio. Además, aquellos sujetos previamente diagnosticados con trastornos alimentarios o con sintomatología de trastornos alimentarios (puntuación del test EAT-26 > 20) también fueron excluidos. Aquellos sujetos que estaban en tratamiento dietético en el momento del estudio o en los 3 meses previos al inicio también fueron excluidos.

De este modo, se seleccionó una muestra inicial de 400 sujetos, que según las estimaciones era suficiente para alcanzar un nivel de significación estadística del 95% y una potencia estadística del 90%. En la Figura 24 se muestra un diagrama de flujo acerca del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante esta fase del estudio.



Diagrama de flujo CONSORT 2010

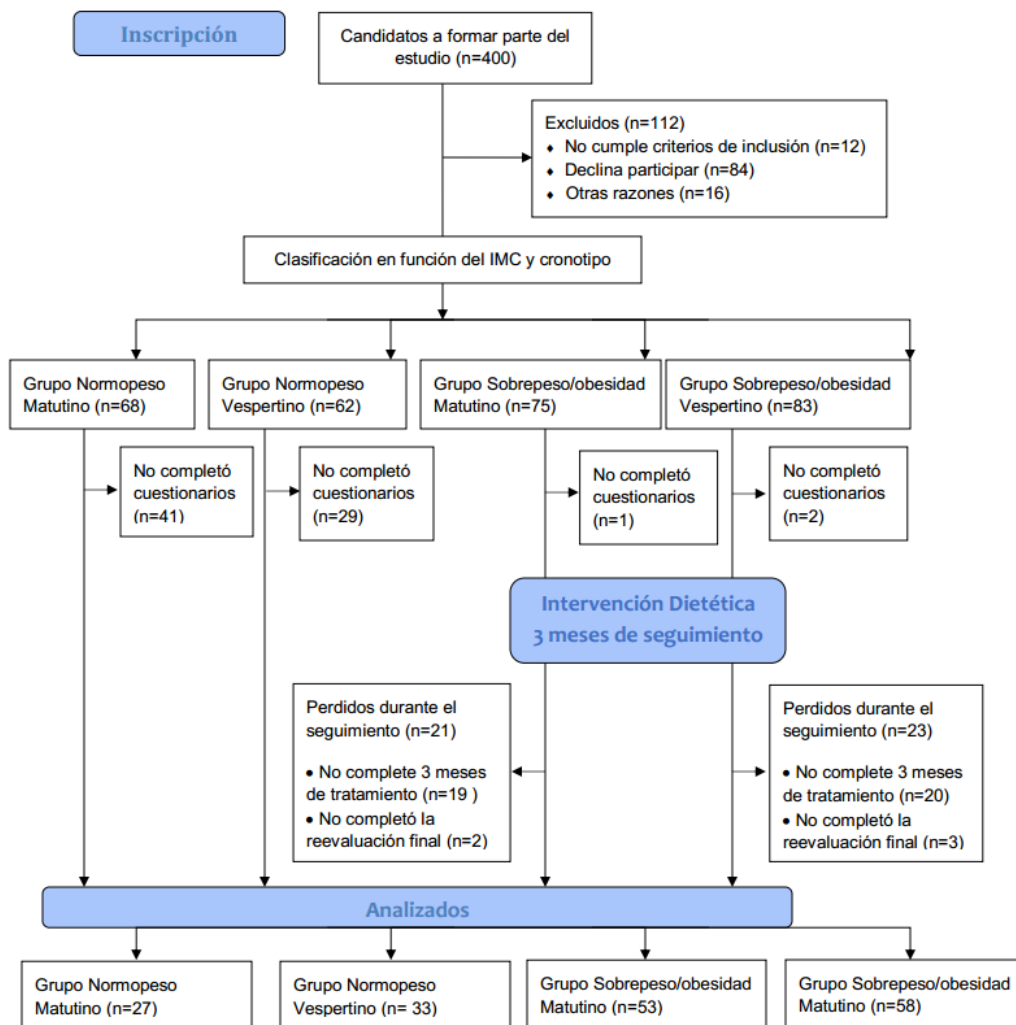


Figura 24. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 2

Los sujetos fueron clasificados atendiendo a su IMC en grupo normopeso ($18,5 < \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$), y grupo sobrepeso/obesidad ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$). Del mismo modo, en función de la puntuación media del test Horne-Östberg de matutinidad-vespertinidad, la población estudiada se clasificó en grupo matutino (puntuación > 51) o grupo vespertino (puntuación ≤ 51). El estudio fue llevado a cabo de Septiembre de 2014 a Julio de 2015, después de recibir la autorización escrita del Comité Ético de la Universidad Católica de Murcia (UCAM). Los pacientes (sujetos con $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$) y los voluntarios del grupo normopeso fueron informados, tanto oral como por escrito, del diseño del estudio. Se les dio una explicación de los aspectos éticos del proyecto, informando acerca del objetivo del estudio y garantizando la confidencialidad y anonimidad de los datos, respetando las directrices del Convenio de la Declaración de Helsinki.

4.2.2. Obtención de los datos

4.2.2.1. Datos antropométricos

Las variables relacionadas con la obesidad se evaluaron de acuerdo a los criterios propuestos por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)¹⁸³. El peso corporal se midió en un báscula SECA con una precisión de 0,1kg, con los sujetos en ropa interior, y la altura se midió con un tallímetro TANITA (modelo Harpender). El IMC se calculó a través de estos datos. El porcentaje de grasa corporal se analizó con un bioimpedanciómetro modelo (TANITA BF-350; TANITA Corporation of America, Arlington Heights, IL, USA)¹⁸⁴. La distribución de grasa corporal se analizó con la medida de la circunferencia de la cintura. Cada medida se realizó 3 veces, de forma no consecutiva, por un mismo investigador.

4.2.2.2. Cronotipo

El cronotipo se analizó con el cuestionario de matutinidad/vespertinidad de Horne-Östberg¹⁸⁵. Este cuestionario es el más citado en la bibliografía revisada para evaluar la ritmicidad biológica en humanos, y ha sido extensamente validado en estudios humanos como una herramienta adecuada a tal efecto. El test está compuesto de 19 ítems relacionados con aspectos tales como las horas de

sueño-vigilia, las preferencias de la agenda, los estados subjetivos de alerta a lo largo del día, etc. Por ejemplo, se pregunta acerca del momento más placentero del día para trabajar, para llevar a cabo tareas físicas extenuantes o ejercicio físico (deportes), entre otras cuestiones.

El cronotipo se determinó en función de las puntuaciones obtenidas del cuestionario, que nos permitió clasificar 2 categorías: bajas puntuaciones asociadas a la vespertinidad (entre 16-51 puntos) y altas puntuaciones asociadas a la matutinidad (52-86 puntos)¹⁸⁵.

4.2.2.3. *Ingesta alimentaria y nutrientes*

Cada sujeto estudiado registró su ingesta dietética por medio de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, que ha sido previamente validado para la población española¹⁸⁶. La ingesta de nutrientes se calculó usando un programa informático diseñado en base a las Tablas de Composición de Alimentos de España¹⁸⁷. Para analizar en mayor profundidad los hábitos alimentarios, en especial en relación a la distribución de nutrientes a lo largo del día, se realizó un registro de 24 horas en los mismos sujetos. Los resultados de este test se analizaron usando la misma aplicación informática.

4.2.2.4. *Actitudes Alimentarias*

Las actitudes alimentarias se evaluaron de forma similar a la expuesta anteriormente en el apartado 4.1.5. de la página 115.

4.2.2.5. *Parámetros del síndrome metabólico y determinaciones clínicas*

La definición usada para determinar la presencia o ausencia de síndrome metabólico (SMet) fue la propuesta por la International Diabetes Federation¹⁸⁸. Las concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-c y LDL-c se determinaron con diversos kits comerciales (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), según las instrucciones del fabricante. La presión arterial también se determinó mediante un enfigomanómetro digital modelo Omron M3 (HEM-7200-E8 (V))[®]. La tensión se realizó con el paciente sentado, en silencio, con el brazo situado aproximadamente a la altura del corazón y apoyado

en la mesa, con el manguito colocado en el brazo dominante, según las recomendaciones de la OMS.

4.2.2.6. *Tratamiento dietético hipocalórico*

Los pacientes con sobrepeso/obesidad siguieron un tratamiento dietético hipocalórico de 3 meses de duración. Las dietas hipocalóricas fueron diseñadas siguiendo las directrices de la SEEDO y la FESNAD (Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética)⁵. Simultáneamente, los pacientes siguieron un tratamiento cognitivo-conductual diseñado con el fin de incrementar la adherencia al tratamiento y prevenir pensamientos negativos que están frecuentemente asociados a las dietas de pérdida de peso. Los pacientes fueron instruidos para sustituir su dieta habitual por una dieta equilibrada siguiendo una distribución de nutrientes basada en la Dieta Mediterránea. Estas dietas fueron diseñadas para aportar a los pacientes la siguiente distribución de nutrientes: 50-60% de carbohidratos, 30-35% de grasa y 15-20% de proteínas. Los pacientes fueron monitorizados semanalmente para registrar sus cambios en el peso y en la composición corporal. Seguidamente pero en la misma visita, se llevaron a cabo las técnicas de terapia cognitiva durante 12 semanas, incluyendo técnicas de relajación, habilidades sociales, control de estímulos y auto-estima, con la asistencia del profesorado de psicología de la Facultad de Enfermería.

Las dietas fueron diseñadas por un dietista (JSGM) con la asistencia del software Dietowin 7.0 (BI-Biologica, Barcelona, Spain). Este programa incluye la composición nutricional de más de 600 alimentos, según las tablas de composición de alimentos española. Además, la base de datos del programa fue modificada para adaptarla a algunos alimentos de consumo de frecuente, así como a algunas recetas típicas de la Región de Murcia.

El tratamiento dietético se realizó mediante dietas estructuradas en 5 tomas, siguiendo la siguiente distribución calórica (aproximadamente): desayuno 20%, media mañana 10%, comida 35%; media tarde 10% y cena 25%. Las dietas se diseñaron de acuerdo a las preferencias de los pacientes, y las comidas no deseadas fueron excluidas de los menús. El gasto energético total fue recalculado semanalmente, y las dietas fueron reformuladas en la misma base para intentar ajustarse con mayor precisión a las necesidades del paciente.

4.2.3. Análisis Estadístico

Los datos representan la media \pm de. La ingesta de nutrientes se estimó como el valor medio del registro de 24 horas y el cuestionario de frecuencia de consumo, mientras que las preferencias alimentarias fueron analizadas considerando únicamente el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Las principales diferencias respecto al cronotipo y el grado de obesidad según el IMC se evaluaron usando el test de la *t* de Student, y el test de la χ^2 se usó para evaluar la asociación entre el cronotipo y la presencia de SMet. Además, para analizar una posible interacción entre el cronotipo y el grado de obesidad se realizó un modelo lineal general. Por otra parte, para analizar la influencia del cronotipo sobre la pérdida de peso, se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas. Finalmente, se usó el test de la *U* de Mann-Whitney para evaluar posibles diferencias en la ingesta de alimentos según el cronotipo.

Los datos fueron analizados usando el programa SPSS versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para Windows, y se estableció un valor de $p < 0,050$ para establecer la significación estadística.

4.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO

4.3.1. Sujetos

Para esta 3ª fase del estudio se seleccionó a 50 pacientes (16 hombres y 34 mujeres) con un IMC entre 25,1 y 40,9kg/m² a través de anuncios de publicidad (carteles y posters) o e-mail. Por otro lado, 25 sujetos, con un IMC entre 18,5 y 24,9kg/m², considerados como normopeso según la SEEDO³ también fueron reclutados para esta parte del estudio como grupo control. Los criterios de exclusión son similares a los descritos con anterioridad. El estudio fue llevado a cabo de Enero a Diciembre de 2015, siguiendo las mismas consideraciones éticas descritas en las anteriores fases.

4.3.2. Diseño del estudio

Esta fase del estudio también se llevó a cabo en dos partes. Por un lado, se realizó un estudio transversal para comparar los ritmos de síntesis diurnos de GLP-1 entre sujetos con normopeso y sujetos con sobrepeso/obesidad. Además, los sujetos con sobrepeso/obesidad fueron sometidos a un tratamiento con una dieta hipocalórica equilibrada para obtener un 10% de reducción de peso respecto al peso inicial. En la figura 25 se muestra un esquema de esta fase del estudio.

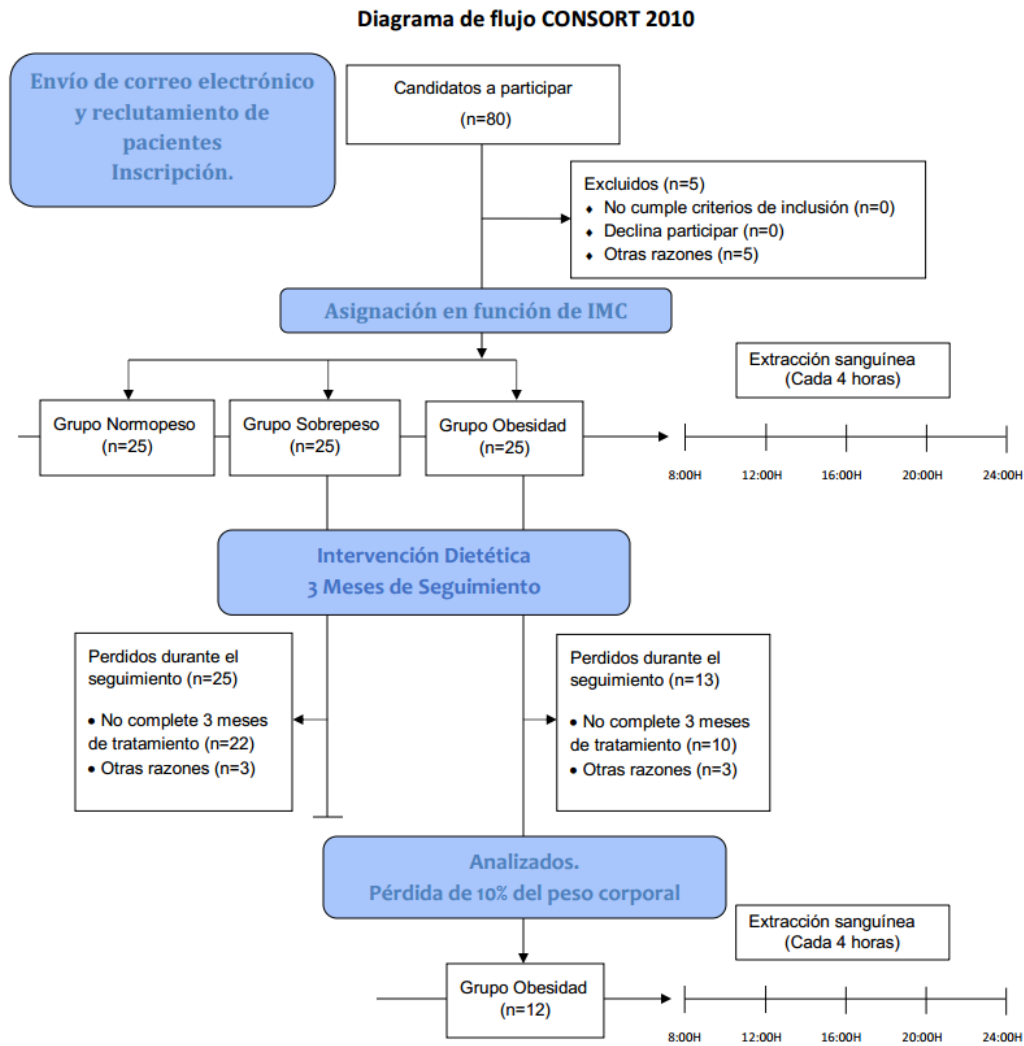


Figura 25. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 3

4.3.3. Análisis de los ritmos diurnos de GLP-1

Se obtuvieron muestras de sangre a las 08:00AM después de pasar unas 12 horas de ayuno y cada 4 horas (Figura 25), a las 12:00h, 16:00h, 20:00h y 00:00h. Se seleccionó esta serie temporal ya que en previos estudios se ha mostrado como indicativa de la ritmicidad circadiana^{189,190}. La extracción de sangre se llevó a cabo en todos los sujetos al inicio del experimento y en aquellos sujetos que alcanzaron al menos un 10% de pérdida de peso a los 3 meses de tratamiento. Para evitar la posible influencia de la dieta en la síntesis de GLP-1, el día de la extracción se administró a los pacientes una misma dieta (Anexo 3). El contenido calórico se ajustó en base a sus necesidades, y la dieta se dividió en 5 tomas. Para asegurar una composición de nutrientes similar, todos los pacientes comieron en los comedores de la universidad. Además, para evitar posibles factores que pudieran alterar los ritmos diurnos, se instruyó a los pacientes para que evitaran tomar café (excepto en el desayuno) muy a su pesar (se resistían,) y otras bebidas excitantes (té, bebidas energéticas, etc.) y no realizaran ejercicio físico extenuante.

4.3.4. Tratamiento hipocalórico

(Ver apartado 4.2.2.6. página 121)

4.3.5. Medidas antropométricas

(Ver apartado 4.2.2.1. página 119)

4.3.6. Análisis clínico y determinación del síndrome metabólico

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos con EDTA a los que se le añadió un coctel inhibidor de proteasas de sigma-aldrich para el análisis de GLP-1, una hormona altamente sensible a la degradación, en especial por la proteasa DPP-IV. Los tubos fueron centrifugados inmediatamente durante 10 minutos a 3500 rpm para aislar el contenido del plasma. Estas muestras fueron almacenadas a -80°C hasta su análisis. Las muestras de sangre venosa iniciales se obtuvieron después de unas 12 horas de ayuno. Los valores basales y postprandiales de las formas biológicamente activas de GLP-1 (GLP₁₇₋₃₆ y

GLP1⁷⁻³⁷) se midieron por fluorescencia (ELISA) a través del kit Human Glucagon-Like Peptide 1 (Active) kit (Millipore, Billerica, MA) con un lector multiplaca de luminiscencia (SpectraMax L, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La sensibilidad del método fue de 2pM. El coeficiente de variación (CV) intra-ensayo fue del 8% para una concentración plasmática de 4pM y del 6% al 12pM. El CV inter-ensayo fue del 13% a una concentración de GLP-1 de 4% y del 7% a una concentración de 12pM.

La determinación de síndrome metabólico se realizó según los criterios de la IDF comentados anteriormente (ver apartado 4.2.2.5. de la página 120).

4.3.7. Análisis Estadístico

El tamaño de la población es estimó a través del software GPower 3.0 (Dusseldorf, Alemania)¹⁹¹. Mediante este programa realizamos un análisis de la potencia a priori para el test de la F, para intentar controlar la probabilidad de error tanto los errores tipo I como de tipo II. De este modo, considerando una potencia ($1-\beta=0,80$) y un tamaño de efecto medio ($f=0,25$), el número de sujetos por grupo resultante fue de 25 individuos.

Las características antropométricas y nutricionales se representan como media \pm de. La comparación de los niveles de GLP-1 a lo largo del tiempo en cada grupo se analizó por medio del test de ANOVA de medidas repetidas, con una corrección mediante el test post hoc de Bonferroni. Se usó un diseño factorial mixto (split-factor) usando el tiempo como factor intra-sujetos y el grupo (normopeso, sobrepeso u obesidad) como factor inter-sujetos, para poder analizar la posible interacción (*tiempo x grupo*) en los valores de GLP-1. Debido a que los grupos fueron parcialmente heterogéneos respecto a la edad y el sexo, ambas variables fueron incluidas en un análisis ANCOVA para determinar la influencia de estas variables en los datos obtenidos. El SMet también fue incluido en este procedimiento para evaluar una posible influencia del estatus metabólico del paciente sobre los niveles de GLP-1.

Se usó el método simple del *cosinor* para analizar los ritmos diurnos de las concentraciones de GLP-1. Este método inferencial consiste en ajustar una curva de un periodo predefinido por el método de los mínimos cuadrados. Las características rítmicas que se estiman por este método son el *mesor* (valor medio

del coseno ajustado representando un ritmo ajustado a la media), la *amplitud* (la mitad de la diferencia entre el mínimo y el máximo de la función coseno ajustada) y el punto más alto o *acrophase* (tiempo del valor más alto o pico de la función coseno expresado como la diferencia en horas y minutos desde la media noche). Este procedimiento describe dos parámetros adicionales, el *% de varianza* (equivalente al $R^2 \times 100$), el cual indica cómo de bien se ajustan los datos a un patrón circadiano de 24 horas, y un valor de p global para el test, que mide la presencia de un componente circadiano, con un periodo de 24 horas. Estas variables fueron analizadas con la asistencia del software Chronos-Fit^{®192}.

Las diferencias en ritmicidad entre los grupos estudiados (normopeso, sobrepeso y obesidad) se llevó a cabo con un análisis de ANOVA de una vía, con una corrección post hoc de Bonferroni. Finalmente, se realizó un test de la t -pareada para analizar las pérdidas de peso antes y después del tratamiento.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el software SPSS para Windows (versión 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El nivel de significación se estableció para todos los test e hipótesis estadísticas a un valor de $p < 0,050$.

4.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

4.4.1. Diseño del estudio

Para esta fase del estudio se ha diseñado un ensayo clínico aleatorizado. El estudio se llevó a cabo en la Universidad Católica de Murcia (UCAM), durante el periodo de septiembre de 2015 a diciembre de 2016. En la figura 26 se muestra un esquema de esta fase del estudio.

4.4.2. Sujetos

Un total de 96 sujetos con sobrepeso/obesidad participaron en esta fase del proyecto. La población diana estaba constituida por profesores y personal de administración y servicios de la UCAM, alumnos y otras personas externas que presentaban sobrepeso u obesidad, con edades comprendidas entre 18 y 65 años con un IMC $>25\text{kg/m}^2$. La selección se realizó mediante anuncios por e-mail y carteles publicitarios (Anexo 4).

Como criterios de exclusión, se establecieron padecer deterioro cognitivo o alteración cognitiva importante, trastornos psiquiátricos o estar en tratamiento crónico con fármacos que puedan afectar a la interpretación de las pruebas (corticoides, hormonas tiroideas, fármacos antidiabéticos orales o hipolipemiantes). También se estableció como criterio de exclusión presentar una enfermedad crónica que interfiera con el tratamiento dietético (cáncer, insuficiencia renal o hepática, enfermedades crónicas gastrointestinales) o sufrir episodios de enfermedad aguda (cólico nefrítico) durante la duración del estudio. Aquellos sujetos que hubieran seguido una dieta hipocalórica en el momento de participación o en los 3 meses anteriores al estudio también fueron excluidos.

Finalmente, se excluyeron del estudio aquellos sujetos que no completaron los test de evaluación inicial o final, que no completaron el tratamiento dietético y las mujeres embarazadas.



Diagrama de flujo CONSORT 2010

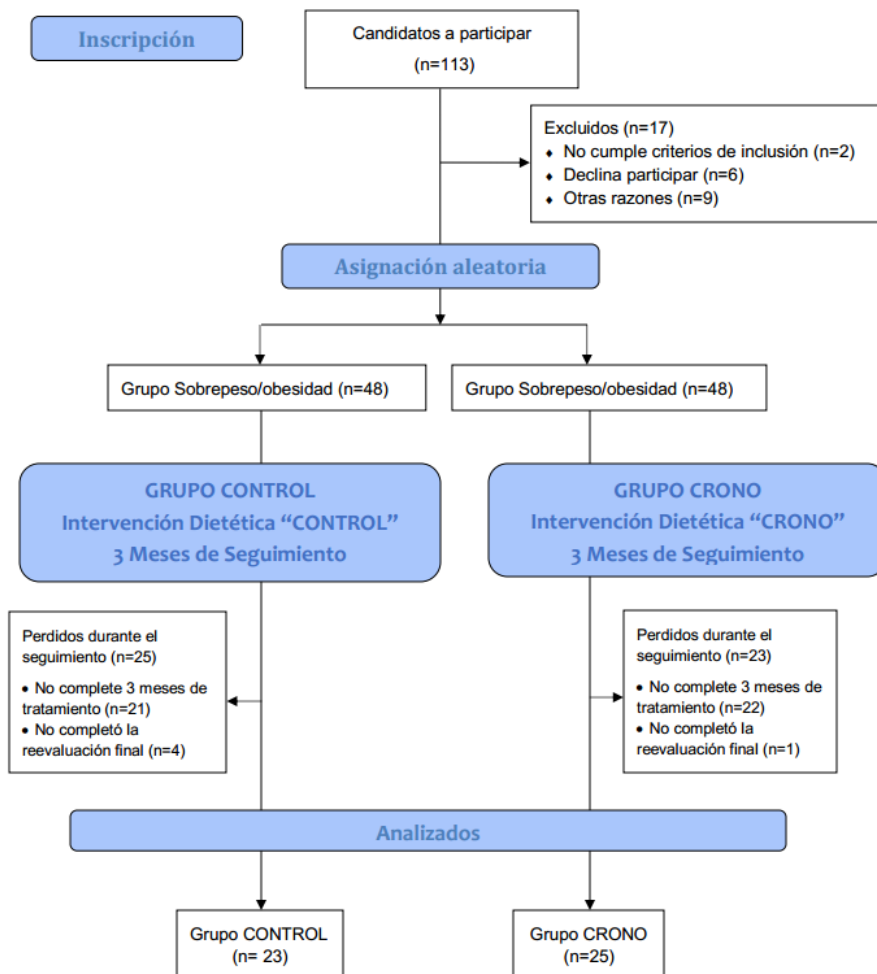


Figura 26. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 4

El estudio se llevó a cabo después de recibir la autorización escrita del Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia. Los pacientes (sujetos con IMC >25kg/m²) fueron informados, tanto por vía oral como por escrito, acerca del diseño del estudio. También se les dio una explicación acerca de los aspectos éticos del proyecto, informando a los pacientes acerca del objetivo principal del estudio y garantizando la confidencialidad y anonimidad de los datos, según las indicaciones de la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

4.4.3. Justificación del tamaño muestral

La muestra se dividió en dos grupos de 48 sujetos cada uno, en el que un grupo fue tratado con dieta ajustada al cronotipo (matutino/vespertino) (grupo CRONO) y otro con una dieta equilibrada estándar (grupo CONTROL). La estratificación de pacientes se hizo de manera aleatoria. Para evaluar los niveles de matutinidad y vespertinidad se usó el cuestionario de Horne-Östberg. Según las puntuaciones obtenidas, clasificamos a los sujetos del grupo CRONO en dos categorías, baja puntuación (16-51 puntos), se asoció con la vespertinidad, y las altas puntuaciones fueron asociadas a la matutinidad (52-86 puntos).

El cálculo del tamaño muestral se determinó mediante el programa GPower 3.0¹⁹¹. Se calculó el tamaño muestra según la ecuación¹⁹³,

$$n = 2 \left(\frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\sigma}{d} \right)^2$$

teniendo en cuenta un nivel de confianza (1- α) del 95% y considerando un poder (β) del 90%, seleccionamos una diferencia de efecto entre grupos (d) igual a 10kg. La desviación estándar (σ) seleccionada fue de 10kg, teniendo en cuenta como base nuestro estudio previo de la fase 3¹⁹⁴, resultando un total de 21 sujetos por grupo. Teniendo en cuenta un porcentaje de pérdida (abandono tratamiento) estimado del 50% (también en base al estudio previo), la muestra mínima final para el presente estudio fue de 42 sujetos por grupo. En la figura 27 se esquematiza el proceso realizado.

	Indique número del tipo de test
Tipo de test (unilateral o bilateral)	2 BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	90%
Precisión (d) {Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar, datos cuantitativos}	10,00
Varianza (S ²) {De la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia}	100,00
TAMAÑO MUESTRAL (n)	21
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporcion esperada de pérdidas (R)	50%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	42

Figura 27. Cálculo del tamaño muestral

4.4.4. Obtención de los datos

4.4.4.1 Datos antropométricos

Las variables relacionadas con la obesidad se evaluaron de acuerdo a los criterios propuestos por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en 2007 ³. Los parámetros de peso y porcentaje de masa grasa se midieron mediante análisis de impedancia bioeléctrica, con un bioimpedanciómetro TANITA BC-418[®] (TANITA Corporation of America, Inc, Arlington Heights, IL, USA). El TANITA analiza la bioimpedancia mediante el contacto de los pies con unos electrodos. La altura se midió con un tallímetro TANITA (modelo Harpender), con el sujeto descalzo, erguido y con la cabeza alineada según el plano de Frankfurt (siguiendo la línea trago-comisural). El IMC se calculó a través de estos datos. La distribución de grasa corporal se analizó con la medida de la circunferencia de la cintura. Cada medida se realizó 3 veces, de forma no consecutiva, por un mismo investigador.

4.4.4.2. *Parámetros del síndrome metabólico y determinaciones clínicas*

Tras una extracción de muestra sanguínea endovenosa al inicio y al final de estudio, se analizaron los parámetros bioquímicos de HDL-c, LDL-c, CT, TG y glucosa basal con la máquina Reflotron®Plus. Un dispositivo de diagnóstico in vitro destinado a la determinación cuantitativa de parámetros de química clínica utilizando proreactivos Reflotron. Funciona según el principio de la fotometría de reflexión y permite obtener resultados rápidos y fiables con manejo sencillo. El LDL-c, CT, TG y glucosa basal pueden ser analizados a partir de muestra sanguínea, sin embargo, fue necesario centrifugar la muestra para extraer el plasma para el análisis de HDL-c.

Además en esta fase del estudio se determinará el RCV, mediante la escala SCORE y REGICOR. Además se determinará el Índice de Aterogenicidad y la presencia de SMet (se tomará como referencia tanto la definición armonizada de SMet⁶¹ como posibles indicadores de RCV).

Se realizó una historia clínica con los datos básicos descritos según el “Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica”. En él incluimos datos personales, antecedentes de obesidad, salud general, tratamiento farmacológico actual y hábitos saludables.

4.4.4.3. *Tratamiento dietético hipocalórico*

Los pacientes con sobrepeso/obesidad siguieron un tratamiento dietético hipocalórico de 3 meses de duración. Las dietas hipocalóricas fueron diseñadas siguiendo las directrices de la SEEDO y la FESNAD (Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética)²⁷. Los pacientes fueron instruidos para sustituir su dieta habitual por una dieta equilibrada siguiendo una distribución de nutrientes basada en la Dieta Mediterránea. Estas dietas fueron diseñadas para aportar a los pacientes la siguiente distribución de nutrientes: 50-60% de carbohidratos, 30-35% de grasa y 15-20% de proteínas. Los pacientes fueron monitorizados semanalmente para registrar sus cambios en el peso y en la composición corporal. Las dietas fueron diseñadas por un dietista (JSGM) con la asistencia del software Dietowin 7.0 (BI-Biologica, Barcelona, Spain). Este programa incluye la composición nutricional de más de 600 alimentos, según las

tablas de composición de alimentos española. Además, la base de datos del programa fue modificada para adaptarla a algunos alimentos de consumo de frecuente, así como a algunas recetas típicas de la Región de Murcia.

El tratamiento dietético varía en función del grupo asignado para el estudio, aunque, la distribución de nutrientes es la misma para ambos grupos. De manera que las dietas confeccionadas para el grupo CONTROL están estructuradas en 5 tomas, siguiendo la siguiente distribución calórica (aproximadamente): desayuno 20%, media mañana 10%, comida 35%; media tarde 10% y cena 25%. Las dietas confeccionadas para el grupo CRONO, también están estructuradas en 5 tomas, pero la distribución calórica cambia en función del cronotipo del paciente. Así, la distribución calórica para los sujetos matutinos incluidos en el grupo CRONO es aproximadamente: desayuno 30%, media mañana 10%, comida 35%; media tarde 5% y cena 20% mientras que para los sujetos vespertinos la distribución calórica fue: desayuno 20%, media mañana 5%, comida 35%; media tarde 10% y cena 30%. De esta forma conseguimos el tratamiento dietético esté lo más ajustado posible al cronotipo del paciente. En la tabla 14 se resumen los porcentajes de la distribución calórica en función del grupo de tratamiento. Las dietas se diseñaron de acuerdo a las preferencias de los pacientes, y las comidas no deseadas fueron excluidas de los menús. El gasto energético total fue recalculado semanalmente, y las dietas fueron reformuladas en la misma base para intentar ajustarse con mayor precisión a las necesidades del paciente.

Tabla 14. Distribución calórica en función del grupo de tratamiento (Fase 4)

	GRUPO CONTROL	GRUPO CRONO	
		MATUTINO	VESPERTINO
Desayuno	20%*	30%*	20%*
Media-Mañana	10%*	10%*	5%*
Comida	35%*	35%*	35%*
Media-Tarde	10%*	5%*	10%*
Cena	25%*	20%*	30%*

*Se admitió una desviación del 1% en cada una de las tomas respecto al porcentaje energético diario

4.4.4.4. Análisis estadístico

En primer lugar, realizamos un estudio descriptivo estadístico básico para analizar las características generales de la población estudiada. Para analizar las diferencias de peso durante las 12 semanas de duración del tratamiento, se realizó una prueba de ANOVA de medidas repetidas, de dos factores, uno intra-sujetos (pérdida de peso semanal), y otro inter-sujetos (CONTROL vs CRONO), y poder así determinar una posible interacción entre la pérdida de peso a lo largo del tratamiento y la pertenencia a uno u otro grupo de estudio.

Las diferencias iniciales o basales entre ambos grupos se analizaron mediante el test de la t de Student. Esta misma prueba se usó para determinar las posibles diferencias en cuanto al cambio de peso al final en comparación con el inicio (Δ : peso final-peso inicial) entre ambos grupos.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un nivel de significación igual a $p < 0,050$. El análisis se realizó con la ayuda del software para análisis estadístico SPSS (versión 22.0.7, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

4.5.1. Diseño del estudio

El presente estudio sigue un diseño longitudinal prospectivo, donde se ha llevado a cabo una intervención dietética hipocalórica de 12 semanas de duración, en el que se ha comparado los valores iniciales de diversas funciones neurocognitivas frente a los valores de esas mismas funciones una vez transcurridos los 3 meses de tratamiento. El estudio fue llevado a cabo en las instalaciones de la Universidad Católica de Murcia durante el periodo que comprende de Enero de 2016 a Abril de 2017.

4.5.2. Sujetos

Inicialmente, 55 sujetos con un IMC entre 25,1 y 40,9kg/m² fueron seleccionados a través de anuncios de publicidad (carteles y posters) o e-mail para tomar parte del estudio. Por otro lado, 30 sujetos, con un IMC entre 18,5 y 24,9kg/m², considerados como normopeso según la SEEDO³ también fueron reclutados como grupo control. Los criterios de exclusión son similares a los descritos con anterioridad, y siguiendo las mismas consideraciones éticas ya descritas en las fases anteriores. El diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes y su seguimiento se muestra en la figura 28.

4.5.3. Actitudes alimentarias

Las actitudes alimentarias se midieron mediante los mismos cuestionarios utilizados en el apartado 4.1.5. de la página 115.



Diagrama de flujo CONSORT 2010

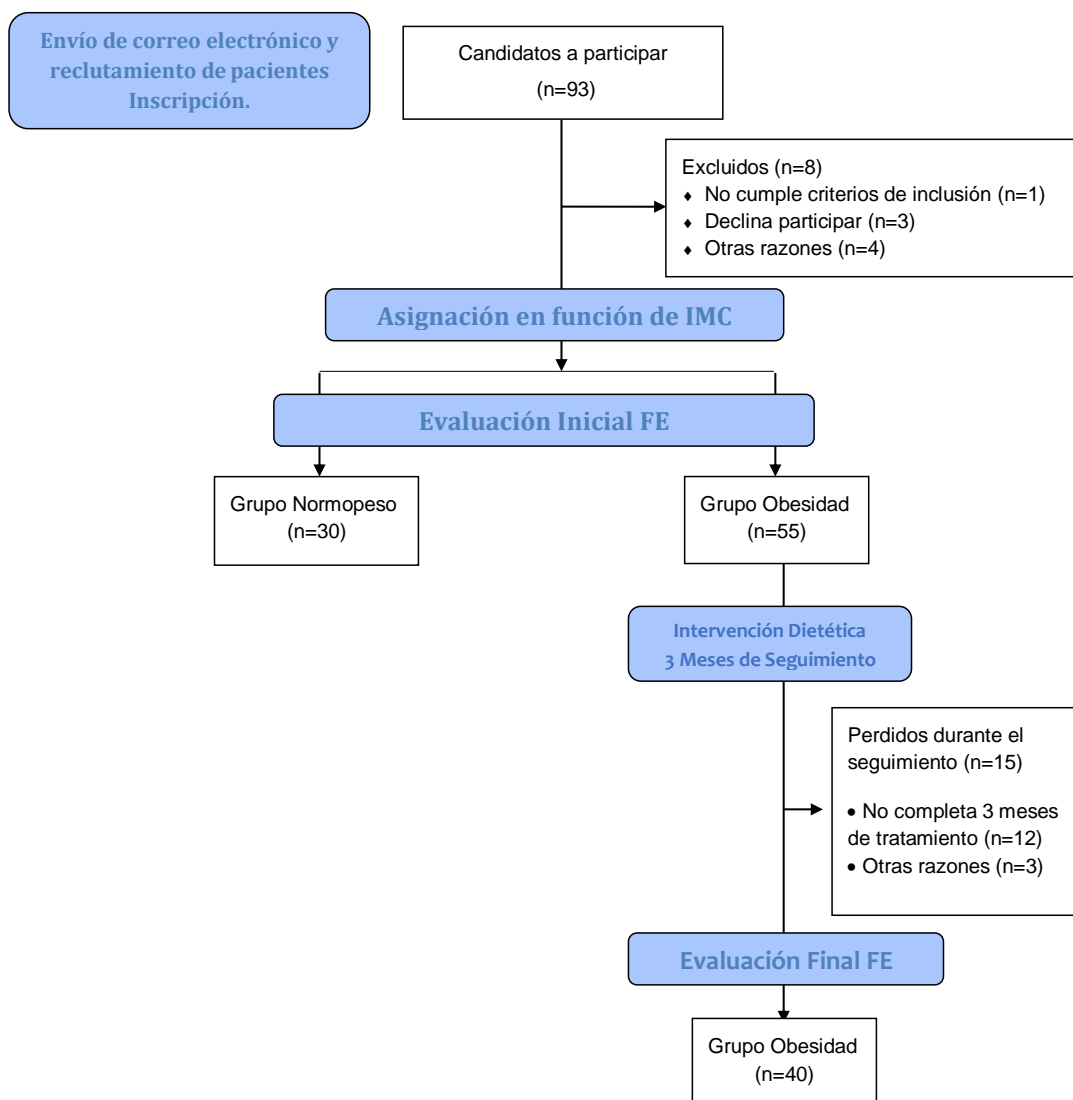


Figura 28. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 5. FE: funciones ejecutivas.

4.5.4. Actividad física

Para medir la actividad física de los pacientes utilizamos el cuestionario IPAQ-breve (Internacional Physical Activity Questionnaire)¹⁹⁵ es un instrumento para la evaluación de la actividad física en adultos, que surgió como respuesta a la necesidad de crear un cuestionario estándar para estudios poblacionales a nivel mundial. Consta de 7 ítems y nos proporciona información sobre el tiempo empleado al caminar, en actividades de intensidad moderada y vigorosa y en actividades sedentarias en los siete días previos a la realización del test. La evaluación del cuestionario es a través de la actividad física semanal, que se mide a través del registro en METs-minutos-semana (unidad de medida).

4.5.5. Evaluación psicológica y de personalidad

La evaluación psicológica de los pacientes consistió en medir:

- El estrés percibido por los participantes mediante la escala de estrés percibido (Perceived stress Scale, PSS)¹⁹⁶.
- El estado de depresión mediante el inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)¹⁹⁷.
- Dos conceptos independientes de la ansiedad. La ansiedad como estado (condición emocional transitoria) y la ansiedad como rasgo (propensión ansiosa relativamente estable), utilizando el cuestionario STAI (State-Trait Anxiety Inventory)¹⁹⁸.
- La impulsividad mediada por la sensibilidad al castigo y a la recompensa mediante el cuestionario SCSR. Es decir, por un lado mide la evitación conductual y evitación pasiva en situaciones relacionadas con la posibilidad de obtener consecuencias negativas o novedad, preocupación vinculada al daño por castigos o fracasos y por otro las conductas dirigidas a la obtención de refuerzos tales como dinero, poder, sexo y búsqueda de sensaciones¹⁹⁹.
- El manejo de habilidades emocionales utilizando el cuestionario TMMS-24. La escala está compuesta por tres subfactores: percepción emocional o atención a los propios sentimientos, como la capacidad de identificar las emociones en las personas y en uno mismo, además de saber expresarlas adecuadamente con el objetivo de poder establecer una

comunicación adecuada y mejorar en nuestra posterior toma de decisiones en determinadas circunstancias; claridad emocional o comprensión de sentimientos, como la capacidad de comprender las emociones de uno mismo y de los demás; reparación de los estados de ánimo o regulación, como la capacidad de manejar las emociones en la que, teniendo en cuenta que actuamos movidos por el pensamiento y este está influenciado por las emociones, es necesario que sean tenidas en cuenta en nuestro razonamiento, nuestra forma de solucionar problemas, nuestros juicios y conducta²⁰⁰.

4.5.6. Evaluación neurocognitiva

Las pruebas para evaluar la función neurocognitiva del presente estudio se detallan a continuación:

4.5.6.1. Test de letras y números

Este test se incluye dentro de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III) que consta de 14 sub-test y valora la inteligencia global, verbal y no verbal. Este test evalúa concretamente la “working memory”, la atención y la habilidad secuencial²⁰¹.

El test consta de un máximo de 21 ítems, pero depende de la capacidad cognitiva del sujeto. Se leerá al sujeto una combinación de letras y números que requieren que se ordenen secuencialmente, primero los números en orden ascendente y después las letras en orden alfabético. El test consta de 7 niveles con 3 elementos de dificultad creciente (Anexo 5). Cada elemento cuenta con tres intentos para responder adecuadamente. El test dará por finalizado cuando el sujeto obtenga 0 puntos en los tres intentos de un elemento.

Para la puntuación del test se concede 1 punto para cada respuesta correcta y 0 puntos a la incorrecta (bien porque se haya olvidado un número o una letra o bien porque no lo haya repetido en el orden adecuado). Se sumarán las puntuaciones de los tres intentos para obtener la puntuación de cada elemento y posteriormente, se sumarán las puntuaciones de todos los elementos para

obtener la puntuación final del test. Los elementos se puntúan de la siguiente manera:

- Si realiza correctamente los 3 intentos-----3 puntos
- Si realiza correctamente 2 intentos-----2 puntos
- Si realiza correctamente 1 intento-----1 punto
- Si falla los tres intentos-----0 puntos²⁰².

4.5.6.2. Test de atención d2

Este test pertenece a la categoría de los instrumentos que miden procesos como la atención, concentración mental, esfuerzo o control atencional. En concreto, el test d2 es una medida concisa de la atención selectiva y la concentración mental. Es un test de tiempo limitado, 4'40". El test mide la velocidad de procesamiento, el seguimiento de instrucciones y la bondad de la ejecución.

El test consta de 14 líneas con 47 caracteres cada una de ellas. Contienen las letras "d" y "p" y pueden ir acompañadas de una o dos rayitas en la parte superior o inferior de cada letra (Anexo 6). La función del sujeto es revisar con atención cada línea, de izquierda a derecha y marcar toda letra "d" que tenga dos rayitas (bien sea las dos rayitas arriba, abajo o una arriba y otra abajo). Dispone de 20 segundos para cada línea. Las variables resultantes de la ejecución del test d2 son las siguientes:

- TR, total de respuestas: número de elementos intentados.
- TA, total de aciertos: número de elementos correctos.
- O, omisiones: número de elementos relevantes no marcadas, es decir, las olvidadas.
- C, comisiones: número de elementos no correctos marcados.
- TOT, efectividad total en la prueba: es el total de respuestas menos la suma de las omisiones y las comisiones (TR-(C+O)).
- CON, índice de concentración: el total de aciertos menos las comisiones (TA-C).

- TR+, línea con el mayor número de elementos intentados.
- TR-, línea con el menor número de elementos intentados.
- VAR, índice de variación: que es la diferencia entre la TR+ y TR-.

Todas las puntuaciones se interpretan de manera directa, a mayor puntuación mayor capacidad de atención, exceptuando los errores O y C, que se interpretan a la inversa²⁰³. Para el presente estudio, las variables que se han usado para comparar entre grupos han sido la efectividad total de la prueba (TOT) y el índice de concentración (CON).

4.5.6.3 *Test de los cinco dígitos*

El objetivo de este test es averiguar la velocidad y la eficiencia mental del sujeto. Es un test que procede del inglés (siglas FDT: Five Digit Test) y se basa en la lectura de los dígitos del 1 al 5 en series de 50 imágenes formadas por las cantidades recurrentes “uno”, “dos”, “tres”, “cuatro” y “cinco”, combinadas de manera diferente. Por ello, es un test de muy fácil realización, independientemente del nivel cultural, lo que permite medir con mayor fiabilidad las funciones ejecutivas del paciente.

El test permite describir la velocidad y la eficiencia del procesamiento cognitivo, la persistencia de la atención sostenida, la automatización progresiva de la tarea y la capacidad de movilizar un esfuerzo mental adicional a mayor dificultad de las series que te exigen una concentración mucho mayor.

Las cuatro situaciones del test: lectura, conteo, elección y alternancia, se presentan en una página cada una de ellas, con 50 ítems contenidos en pequeños recuadros (cinco por línea) hasta formar diez líneas sucesivas (Anexo 7).

El test tiene cuatro partes. La primera, la parte de lectura, es la más fácil, donde el sujeto tiene que reconocer y leer los valores que se le indican dentro de cada recuadro.

La segunda es la parte conteo, el sujeto tiene que contar el número de asteriscos existentes en cada recuadro.

Estas dos partes son las más sencillas y automáticas. Las otras dos partes, son más complicadas: el sujeto tiene que ejecutar conductas controladas y conscientes y por tanto, realizar un esfuerzo superior. En la tercera parte, la de elección, el sujeto tiene que contar el número de dígitos de cada recuadro,

teniendo en cuenta que este número en cantidades son distintas de sus valores aritméticas.

Y en la última parte, la de alternancia, uno de los recuadros (uno por cada fila) está rodeado por un marco más grueso, entonces tiene que alternar dos operaciones: la primera se realiza igual que en la parte de elección y el recuadro marcado tiene que leer el número de ese recuadro.

Para las puntuaciones hay que contabilizar los errores cometidos en cada una de las cuatro partes y anotar el tiempo (en segundos) empleado en la realización de la prueba (se sigue el mismo procedimiento en cada una de las cuatro partes). Y finalmente, se obtienen dos variables complementarias: la de *inhibición* de las respuestas y la de *flexibilidad mental* ²⁰⁴.

4.5.6.4 Test de Figura de Rey

El test de copia y reproducción de la Figura del Rey (Anexo 8) fue diseñado por André Rey y evalúa la organización perceptual y la memoria visual en individuos con lesión cerebral. Se valora la capacidad de organización y planificación de estrategias para la resolución de problemas y su capacidad visoconstructiva.

El procedimiento que debe seguir el sujeto es realizar una copia de la figura que le es presentada, con el modelo a la vista (fase de copia). La copia se realiza a mano y no tiene límite de tiempo para ello. Después de una pausa, que no debe de exceder de los tres minutos, debe reproducir de nuevo el dibujo de memoria, es decir, sin la ayuda del modelo, y posteriormente a los treinta minutos (también de memoria).

Para poder obtener una valoración de la prueba, se divide la figura en 18 partes, a cada una de las cuales se le otorga una puntuación de acuerdo a la tabla 15.

Tabla 15. Criterios para la baremación del test de la Figura de Rey

Representación del elemento	Puntuación
Correcta	Bien situada: 2 puntos Mal situada: 1 punto
Deformada o incompleta pero reconocible	Mal situada: 0,5 puntos Bien situada: 1 punto
Irreconocible o ausente	0 puntos

Una vez asignada la puntuación de cada una de las partes, se realiza el sumatorio de todas ellas (la puntuación máxima es de 36 puntos). También se anota el tiempo invertido en la ejecución. Tanto la reproducción como las dos copias son evaluadas de igual manera²⁰⁵.

4.5.6.5. Iowa Gambling Task (IGT)

Es una versión informatizada y traducida de la Iowa Gambling Task, que simula los componentes esenciales de las decisiones de la vida cotidiana, la evaluación de eventos recompensantes y castigos en condiciones de incertidumbre y riesgo.

En esta tarea se presentan 4 montones de cartas etiquetadas con las letras A, B, C y D y el sujeto debe escoger cartas libremente entre las 4 barajas (Anexo 9). Cada vez que levante una carta recibirá una cantidad de dinero y en algunas también tendrá que pagar cierta cantidad. De las cuatro barajas dos de ellas son más ventajosas que las otras dos. Las barajas A y B proporcionan recompensas económicas más altas pero también altas penalizaciones, en cambio, las barajas C y D, proporcionan recompensas más bajas aunque también penalizaciones más bajas, siendo este factor desconocido para el sujeto. El objetivo de esta prueba consiste en ganar la mayor cantidad de dinero posible (se parte de un dinero inicial de 2000\$), de aquí que la estrategia más apropiada para ello sea seleccionar más cartas de las barajas más seguras, C y D, ya que su elección continuada proporcionará beneficios a largo plazo. El test tiene una duración de 100 elecciones de cartas, tras las cuales finaliza la prueba. Estas 100 posibilidades se agrupan en 5 bloques de 20 elecciones cada uno.

De la prueba se obtiene el Índice de Gambling (IG), que se puede asociar con la tendencia al riesgo de los sujetos. Este índice se obtiene restando el total de elecciones de las barajas desventajosas al número de elecciones de las barajas ventajosa: $(C + D) - (A + B)$. Se puede establecer que los índices negativos se corresponden con ejecuciones deficitarias (más tendencia al riesgo), frente a los índices positivos que corresponderían con una ejecución correcta^{206,207}.

La evaluación de las pruebas neurocognitivas que se han aplicado a cada uno de los participantes, vienen determinadas por las puntuaciones obtenidas y se interpretan en función de unos baremos normativos existentes en nuestro país para cada una de ellas.

4.5.7. Tratamiento hipocalórico

El tratamiento dietético hipocalórico es igual al descrito anteriormente en el apartado 4.2.2.6. de la página 121.

4.5.8. Análisis Estadístico

Para evaluar las características generales de la población se determinaron los valores medios y desviaciones estándar o error estándar de la media según se indique, con un intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente, se calcularon las frecuencias de las variables nominales, como las características sociodemográficas, los hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol).

Para comparar los valores medios de las diferentes variables analizadas en función del grupo (sobrepeso/obesidad frente a normopeso), se realizó el test de la t de Student. Seguidamente, se realizó un análisis de covarianza, para descartar la influencia de la edad y el nivel de estudios en los resultados de los análisis estadísticos, que se llevó a cabo mediante un modelo lineal general considerando estos factores como covariables (edad \times nivel de estudios).

Además, para poder comparar las diferentes funciones ejecutivas entre sí, los datos fueron tipificados a puntuaciones Z siguiendo la siguiente fórmula

$$Z = \frac{(x - \mu)}{\sigma}$$

donde x representa el valor de la prueba obtenido en cada sujeto, μ el valor medio de la población normativa, y σ corresponde a la desviación estándar de la población normativa. Los valores para la tipificación se obtuvieron de los manuales de referencia de cada una de las pruebas realizadas²⁰²⁻²⁰⁶, para determinar las variaciones en las diferentes variables neurocognitivas antes y después del tratamiento.

Los datos se procesaron en la base de datos de Microsoft Excel y fueron exportados al programa estadístico SPSS versión 21.0 para la realización de los diversos análisis estadísticos. En los contrastes de hipótesis se aceptaron como significativos los resultados obtenidos para un valor de $p < 0,050$.

4.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

4.6.1. Diseño del estudio

Este ensayo clínico aleatorizado se llevó a cabo durante enero del 2017 y abril de 2017 en las instalaciones de la Universidad Católica de Murcia. Se requirió un consentimiento informado por escrito a cada paciente previo a su participación en el estudio. Los protocolos del presente ensayo clínico siguen las normas CONSORT²⁰⁸. Para medir el impacto del entrenamiento cognitivo sobre la pérdida de peso en sujetos con sobrepeso/obesidad, se diseñó un estudio a doble ciego (enmascaramiento de facto). Tanto los participantes como los investigadores que realizaron el entrenamiento cognitivo desconocían la hipótesis del estudio. Los participantes desconocían los tratamientos y las posibles asignaciones entre grupos, y sólo se le informó a los sujetos que aleatoriamente fueron asignados al grupo de entrenamiento cognitivo que dicho entrenamiento era parte de la terapia dietética.

El investigador principal del presente estudio (J.J.H.M.) llevó a cabo la aleatorización, con la asistencia del programa Microsoft Excell, con la ayuda de una macro diseñada en Visual Basic[®] para tal efecto. La aleatorización dividió a los sujetos en dos grupos, según fueron tratado con dieta hipocalórica más 12 sesiones de educación nutricional (grupo CONTROL) o bien a un grupo que fueron tratados con dieta hipocalórica más 12 sesiones de entrenamiento cognitivo (grupo COGNITIVO). Con el fin de obtener un tamaño similar en ambos grupos, se realizó una aleatorización en bloques con un ratio de asignación 1:1.

Las medidas de rendimiento cognitivos se realizaron antes y después del entrenamiento. Una semana antes del inicio de la intervención cognitiva y dietética, los participantes realizaron una serie de test cognitivos tal y como se ha descrito en el apartado 4.5.6. (ver página 138). Al transcurrir las 12 semanas de intervención tanto dietética como cognitiva, los participantes fueron reexaminados para medir el rendimiento en los test neurocognitivos.

4.6.2. Sujetos

El tamaño necesario para llevar a cabo el estudio se determinó con la ayuda del programa GPower 3.0.¹⁹¹, tal y como se ha descrito en el apartado 4.4.3. de la página 130. En la figura 29 se muestra el diagrama de selección de sujetos de la presente fase del estudio.

Finalmente, la muestra estuvo constituida por un 26% de hombres y un 74% de mujeres. El criterio de selección fue presentar un IMC >27 kg/m², y querer formar parte del estudio de forma voluntaria. Aquellos sujetos con diabetes mellitus tipo 2 o antecedentes de evento cardiovascular (infarto agudo de miocardio, claudicación intermitente, etc.), insuficiencia renal o hepática o alguna otra patología significativa (cáncer) fueron excluidos del estudio. También fueron excluidos aquellos sujetos en tratamiento farmacológico que pudiera afectar al peso corporal (corticoides, tiroxina, etc.). Además, aquellos sujetos que estaban a dieta o hubieran estado a dieta al menos 6 meses antes de su participación en el estudio también fueron excluidos.

Esta fase del estudio se llevó a cabo con la autorización del Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia. Los pacientes recibieron información oral y por escrito del diseño del estudio. También se le explicó por ambas vías los aspectos éticos del proyecto, donde se les informó acerca del objetivo de los resultados obtenidos, y se les explicó los procesos para garantizar la confidencialidad y el anonimato de los datos, respetando las normas de la Declaración de Helsinki, y según las directrices descritas en la Ley de Investigación Biomédica.



Diagrama de flujo CONSORT 2010

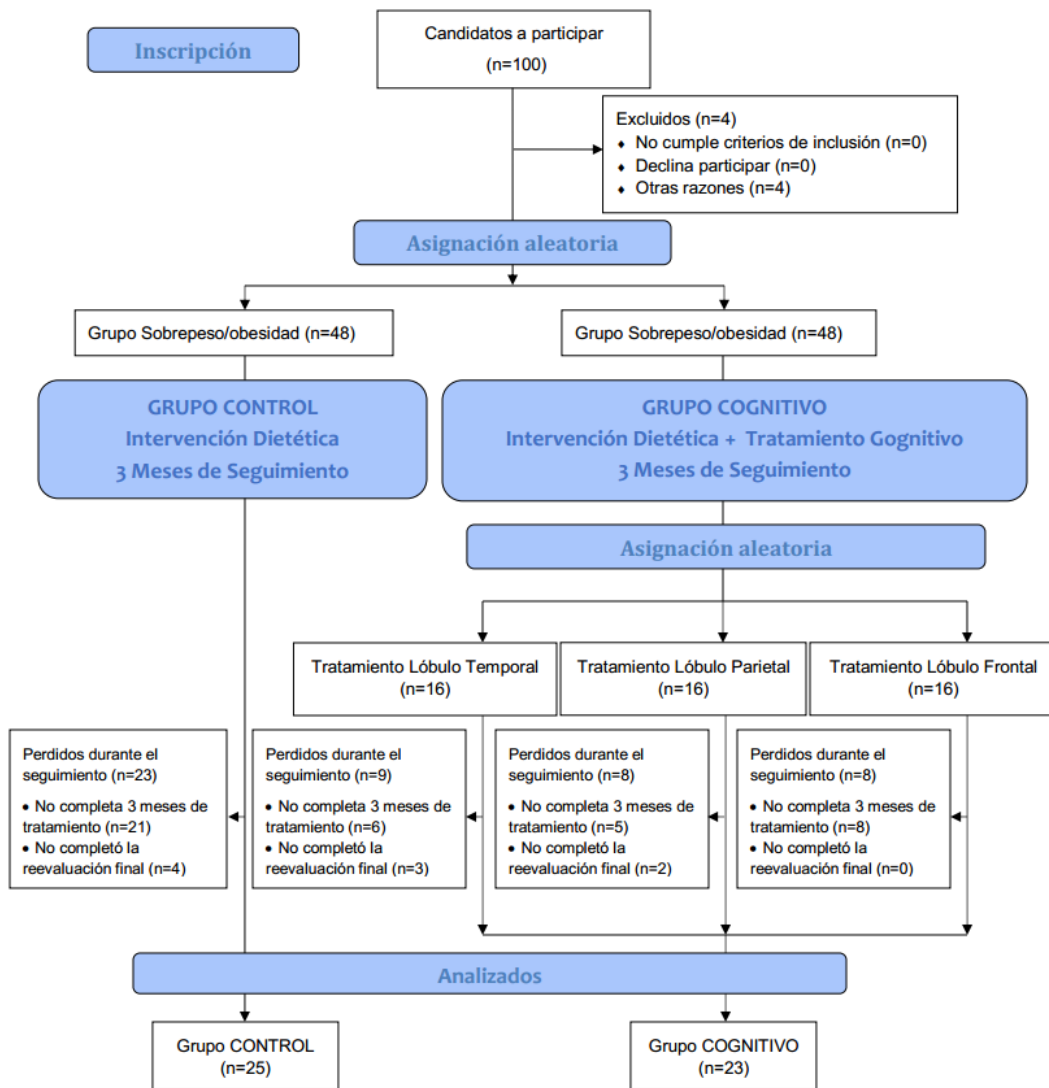


Figura 29. Diagrama de flujo sobre del proceso de selección de pacientes y su seguimiento durante la fase 6

4.6.3. Intervención neurocognitiva

Los participantes del grupo COGNITIVO realizaron un entrenamiento cognitivo durante 12 sesiones, realizadas a lo largo de los 3 meses de tratamiento hipocalórico. El entrenamiento se llevó a cabo con el videojuego para PC Brain Exercise™ (Bandai Namco Games Ltd.). Los participantes realizaron las sesiones de entrenamiento en un portátil HP 250 G3 Notebook PC (Windows 10), con una pantalla de 15 pulgadas, y una resolución de 1366x768x40 hercios. El rendimiento conseguido por cada participante en cada sesión fue registrado para analizar la evolución de los sujetos. Los participantes realizaron un total de 12 ejercicios de práctica, lo que implica aproximadamente unos 30 minutos de duración por sesión.

Se seleccionó el videojuego Brain Exercise por ser uno de los juegos de entrenamiento de la memoria más populares en el mundo (es la versión en PC del videojuego para consola Brain Training, Nintendo Co. Ltd.) (Figura 30).

Además, este juego fue desarrollado con un alto nivel de evidencia en neuropsicología y psicología^{209,210}, y sobre todo porque estudios previos han demostrado su eficacia a la hora de incrementar ciertas funciones cognitivas²¹¹⁻²¹⁴.



Figura 30. Videojuego Brain Exercise®

Este juego permite el entrenamiento específico de tres regiones centrales, el lóbulo frontal, parietal y temporal (Figura 31).



Figura 31. Ejercicios propuestos por regiones cerebrales

Como grupo control usamos unas sesiones de educación nutricional de aproximadamente la misma duración (30 min) donde simplemente reforzábamos ciertos conocimientos que ya se aportaban durante las sesiones con el paciente, como por ejemplo conceptos acerca de la dieta equilibrada, de composición de

nutrientes y micronutrientes, etc. El objetivo de este grupo control fue evitar el efecto del tiempo con el investigador, ya que de otro modo, un grupo hubiera pasado media hora menos por sesión, y ese desequilibrio podría afectar al tratamiento dietético. Además, las sesiones sólo fueron informativas, por lo que hemos de suponer que sus habilidades cognitivas como la memoria o las funciones ejecutivas no fueron modificadas por el hecho de simplemente recibir información.

4.6.4. Tratamiento hipocalórico

El tratamiento dietético hipocalórico es igual al descrito anteriormente en el apartado 4.2.2.6. de la página 121. Sin embargo, en esta fase no se realizó un tratamiento cognitivo-conductual. Los pacientes del grupo CONTROL recibieron 12 sesiones de educación nutricional, de unos 30 minutos/sesión aproximadamente, donde reforzamos conocimientos sobre la dieta equilibrada, pirámide alimentaria, composición nutricional y problemas asociados a la obesidad.

4.6.5. Análisis estadístico

En primer lugar, realizamos un estudio descriptivo estadístico básico para analizar las características generales de la población estudiada. Para analizar las diferencias de peso durante las 12 semanas de duración del tratamiento, se realizó una prueba de ANOVA de medidas repetidas, de dos factores, uno intra-sujetos (pérdida de peso semanal), y otro inter-sujetos (CONTROL vs COGNITIVO), y poder así determinar una posible interacción entre la pérdida de peso a lo largo del tratamiento y la pertenencia a uno u otro grupo de estudio.

Las diferencias iniciales o basales entre ambos grupos se analizaron mediante el test de la *t* de Student. Esta misma prueba se usó para determinar las posibles diferencias en cuanto al cambio de peso al final en comparación con el inicio (Δ : peso final-peso inicial) entre ambos grupos.

Todas las pruebas estadísticas se realizaron considerando un nivel de significación igual a $p < 0,050$. El análisis se realizó con la ayuda del software para análisis estadístico SPSS, en su versión 22.0.7.

V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO (Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 1. Anexo 10)

5.1.1. Análisis comparativo de las puntuaciones obtenidas según ambos métodos

Como se muestra en la figura 32, nuestros datos indican que no hubo diferencias significativas respecto a la valoración de las sensaciones subjetivas de “hambre” entre el método tradicional (P-P) y nuestra nueva aplicación (Dietavisa[®]) en ninguna de las diferentes intervenciones dietéticas, rica en grasa (HF) o en carbohidratos (HC). La tendencia para las sensaciones de “deseo de comer” fue similar.

Además, la figura 32 ilustra el perfil de “saciedad”, el cual mostró la misma situación que en el caso anterior, es decir, no hubieron diferencias entre ambos métodos en ninguna de las comidas.

En todas las variables subjetivas de apetito estudiadas hubo un efecto significativo del tiempo, con mayores puntuaciones de “hambre” y “deseo de comer” y menores puntuaciones de “saciedad” conforme nos alejábamos de las puntuaciones basales (después del desayuno).

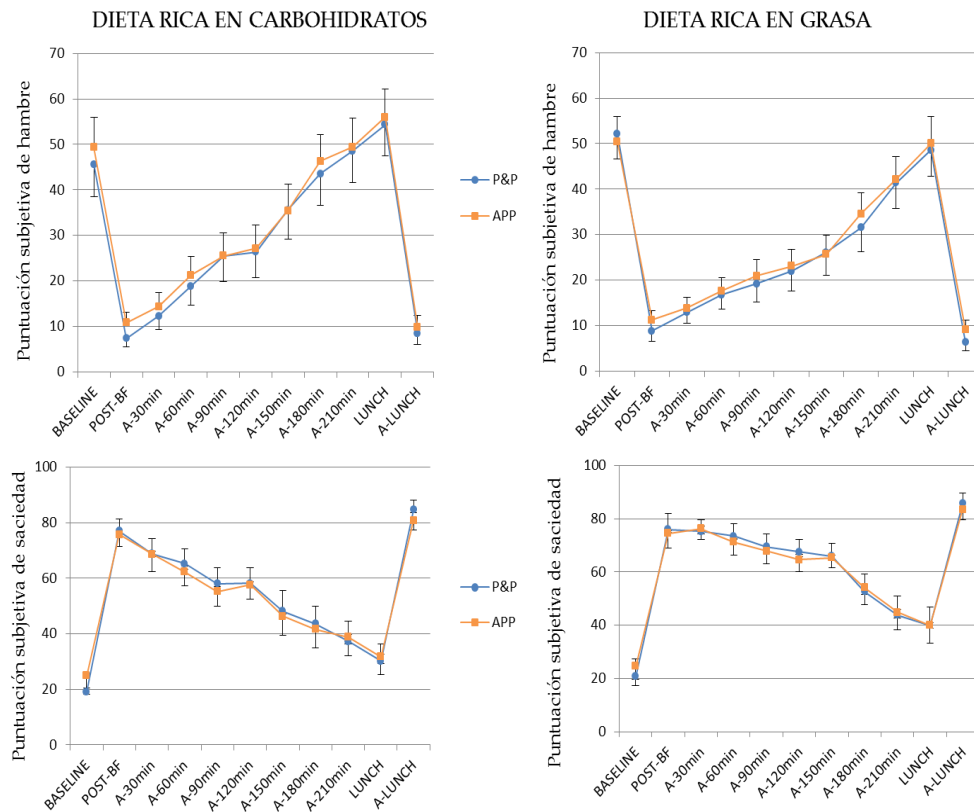


Figura 32. Comparación de las puntuaciones subjetivas de hambre y saciedad utilizando el método P-P y la nueva aplicación APP en los días de desayuno rico en carbohidratos y rico grasa. Los datos muestran la Media \pm de.

5.1.2. Estudio de correlación entre el método P-P y nuestra aplicación

La tabla 16 muestra los coeficientes de correlación (R^2) entre el AUC (área bajo la curva) y las variables estudiadas. Según los datos obtenidos, ambos métodos (P-P y Dietavisa[®]) mostraron una correlación extremadamente alta, ya que los coeficientes variaron de 0,94 para la variable “hambre” en la intervención HF hasta 0,98 para la variable “deseo de comer” en la intervención HC. Los coeficientes de correlación fueron muy similares entre la intervención HF y la HC.

Tabla 16. Coeficientes de correlación entre el área bajo la curva del método P-P y de Dietavisa[®], para la sensación de hambre, saciedad y deseo de comer AUC

	DIETA RICA EN CARBOHIDRATOS		DIETA RICA EN GRASA	
	R^2	p	R^2	p
Hambre	0,96	<0,001	0,94	<0,001
Saciedad	0,94	<0,001	0,98	<0,001
Deseo de comer	0,98	<0,001	0,95	<0,001

R^2 : coeficientes de relación. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t -Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.1.3. Validez y usabilidad de la nueva aplicación

Para analizar en mayor detalle la validez de nuestra aplicación para smartphones, llevamos a cabo un test de Bland & Altman (Figura 33). En este sentido, nuestros datos indicaron un elevado grado de acuerdo entre ambos métodos. Específicamente, sólo las puntuaciones basales de “saciedad” se situaron ligeramente por debajo del intervalo de confianza ($\pm 1,96 \times de$).

Realizamos un breve cuestionario para analizar la facilidad de uso y la preferencia acerca de la nueva aplicación. Todos los participantes ($n=15$) consideraron más atractiva la aplicación para smartphones que el método tradicional. Todos los sujetos excepto uno también declararon preferir la nueva aplicación. Además, el 80% de los sujetos ($n=12$) consideraron la aplicación más fácil de usar y más fiable.

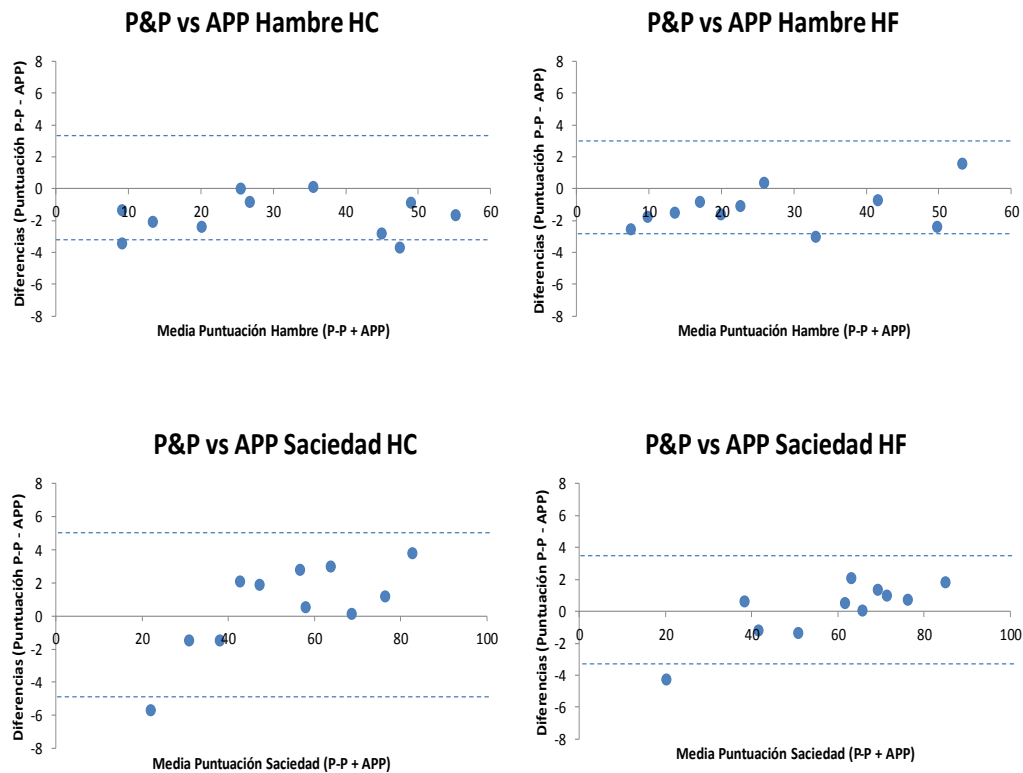


Figura 33. El análisis de Bland-Altman muestra la tendencia, los límites de concordancia, y $\pm 1,96$ x valores de desviación estándar de las clasificaciones estimadas de hambre, saciedad, en los días de dieta rica en carbohidratos (HC) y rica en grasa (HF) por P-P y la nueva aplicación. El eje Y representa la diferencia entre los valores medidos y predictivos. El eje X representa la media de los valores medidos y predictivos.

5.1.4. Uso de la aplicación en condiciones de vida libre

La figura 34 representa los ritmos diarios de las tres variables relacionadas con el apetito estudiada en diversos sujetos ($n=4$). Podemos observar un gran descenso en la variable subjetiva de “hambre” y una gran elevación en la “saciedad” inmediatamente después de las comidas principales, lo cual parece indicar que la aplicación para smarphones es capaz de medir las variaciones diarias de las sensaciones subjetivas de apetito.

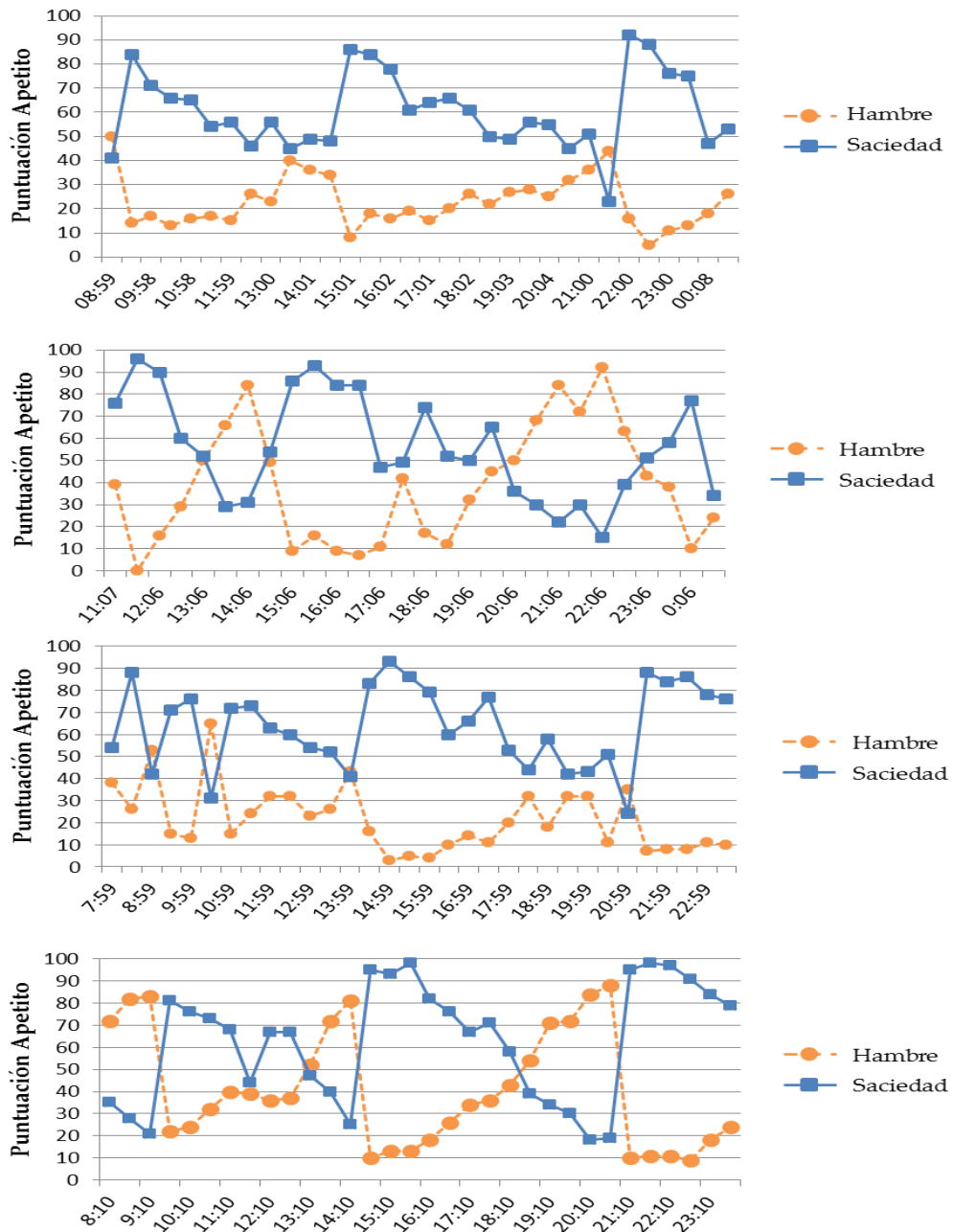


Figura 34. Sensaciones subjetivas de hambre y saciedad rastreadas en la aplicación de Smartphone Dietavisa® durante las horas de vigilia en 4 voluntarios en condiciones de vida libre. El eje Y representa las puntuaciones de la escala visual analógica y el eje X representa las horas diarias de la medición. El eje X varía entre los sujetos.

5.1.5. Relación entre las sensaciones de apetito y los cuestionarios EAT-26 y TFEQ

Finalmente, los datos derivados de los diferentes cuestionarios usados confirman que ningún sujeto mostró sintomatología de trastornos del comportamiento alimentario (Tabla 17), ya que las puntuaciones del test EAT-26 fueron menores de 20 puntos en todos los sujetos. Observamos una correlación significativa y positiva entre el AUC_{APP} de la variable “hambre” y la dimensión “susceptibilidad al hambre” del test TFEQ ($r=0,600$, $p=0,039$), mientras que se observó una correlación negativa con el AUC_{APP} de la variable “saciedad” ($r= -0,598$, $p=0,040$), lo que en su conjunto parece apoyar la validez de los datos obtenidos a través de la nueva aplicación Dietavisa[®] para smartphones.

Tabla 17. Actitudes de la población estudiada (Fase 1)

	POBLACIÓN ESTUDIADA (n=15)	IC (95%)
Cuestionario “Three factor eating questionnaire”		
Restricción cognitiva de la alimentación	7,0 ± 1,2	(4,2 – 9,8)
Hambre	9,8 ± 1,7	(6,1 – 13,6)
Cuestionario “Eating attitudes test”		
Dieta	7,1 ± 1,7	(3,3 – 10,9)
Síntomas bulímicos	0,8 ± 0,6	(-0,6 – 2,1)
Control Oral	3,8 ± 1,2	(1,2 – 6,3)
Puntuación Total	11,6 ± 2,2	(6,7 – 16,4)

Media ± de. IC: intervalo de confianza.

5.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS. (Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 2. Anexo 11)

5.2.1. Características clínicas y generales en función del cronotipo

La tabla 18 muestra las características clínicas y otras características generales de la población estudiada. Todos los parámetros clínicos fueron similares en ambos cronotipos. Sólo a presión sanguínea diastólica y los valores plasmáticos de HDL-c fueron significativamente mayores en el grupo matutino, aunque ambos parámetros mostraron valores medios dentro del rango considerado normal¹⁵. Por otro lado, los triglicéridos plasmáticos fueron significativamente mayores en el grupo vespertino, y en este caso el valor medio estaba ligeramente por encima del punto de corte de esta variable en la definición de Síndrome Metabólico¹⁶. Además, las actitudes alimentarias fueron prácticamente similares en ambos grupos, como indican las puntuaciones del test EAT-26.

Tabla 18. Características generales de la población estudiada atendiendo a su cronotipo

	CRONOTIPO MATUTINO (n=80)	CRONOTIPO VESPERTINO (n=91)	<i>p</i> (<i>t</i> -Student y χ^2)
Edad (años)	41 ± 11	43 ± 15	0,412
Peso (kg)	76 ± 18	81 ± 17	0,090
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 5,9	28,5 ± 6,1	0,715
Grasa corporal (%)	35,6 ± 6,7	36,0 ± 8,8	0,795
Cintura (cm)	93,4 ± 14,8	92,1 ± 15,2	0,576
TAS(mmHg)	129 ± 14	125 ± 16	0,052
TAD (mmHg)	73 ± 8	69 ± 9	0,007
Glucosa en ayunas (mmol/L)	5,61 ± 1,00	5,77 ± 0,78	0,258
Triglicéridos (mmol/L)	1,57 ± 0,58	1,79 ± 0,42	0,005
HDL-c (mmol/L)	1,46 ± 0,39	1,33 ± 0,23	0,007
Prevalencia SMet (%)	42,5%	44,0%	0,841
Puntuación SMet	1,8	2,1	0,165
Total EAT-26 (puntuación)	10,95 ± 7,83	10,96 ± 7,93	0,998

Media ± de. IMC: Índice de masa corporal. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. HDL-c: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. SMet: Síndrome metabólico. EAT-26: eating attitudes test-26. Se analizaron diferencias significativas entre los

grupos de peso normal y de sobrepeso/obesidad mediante la prueba t de Student. La relación entre el cronotipo y la presencia del síndrome metabólico se evaluó por medio del test de χ^2 . Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.2.2. Ingesta de nutrientes en función del cronotipo y el grado de obesidad

Los datos de ingesta energética y de macronutrientes en los diferentes cronotipos y grados de obesidad se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Consumo total de energía y macronutrientes y porcentaje consumido en diferentes comidas atendiendo al cronotipo y al nivel de IMC

	SUJETOS NORMOPESO			SUJETOS SOBREPESO/OBESIDAD			
	Matutinos (n=27)	Vespertinos (n=33)	<i>p</i>	Matutinos (n=53)	Vespertinos (n=58)	<i>p</i>	<i>p</i> <i>CronoxIMC</i>
Total Energía (Kcal)	2861 ± 168	3026 ± 222	0,550	2976 ± 175	3205 ± 168	0,653	0,862
Desayuno (%)	16,8 ± 1,1	14,5 ± 0,8	0,112	14,5 ± 0,8	12,0 ± 0,4	0,004	0,855
Media mañana (%)	6,2 ± 1,1	7,0 ± 1,0	0,618	5,3 ± 0,5	7,5 ± 0,3	0,021	0,283
Comida (%)	45,5 ± 1,3	40,1 ± 1,5	0,008	44,5 ± 0,9	42,7 ± 0,8	0,010	0,101
Merienda (%)	4,6 ± 0,7	7,0 ± 1,0	0,041	3,1 ± 0,4	4,1 ± 0,2	0,239	0,164
Cena (%)	27,6 ± 1,5	32,3 ± 1,9	0,059	31,1 ± 1,0	30,7 ± 0,5	0,248	0,027
Carohidratos (g)	325 ± 18	346 ± 24	0,024	393 ± 49	336 ± 21	0,103	0,318
Desayuno %	22,8 ± 1,5	20,2 ± 1,2	0,270	20,0 ± 0,9	17,5 ± 0,6	0,016	0,975
Media mañana %	9,0 ± 1,2	10,4 ± 1,4	0,112	8,8 ± 0,7	12,1 ± 0,6	0,023	0,291
Comida %	38,7 ± 1,8	35,5 ± 1,0	0,299	42,9 ± 1,1	41,4 ± 0,7	0,361	0,459
Merienda %	5,4 ± 0,7	7,5 ± 0,9	0,324	3,8 ± 0,4	4,9 ± 0,3	0,432	0,324
Cena %	23,3 ± 1,3	25,5 ± 1,7	0,891	23,6 ± 0,8	23,2 ± 0,5	0,634	0,179
Grasa (g)	137 ± 10	151 ± 13	0,066	191 ± 30	159 ± 9	0,213	0,314
Desayuno %	13,1 ± 1,1	9,1 ± 0,5	0,013	11,7 ± 1,0	7,6 ± 0,3	0,001	0,936
Media mañana %	3,8 ± 1,1	4,8 ± 0,9	0,147	3,2 ± 0,4	5,1 ± 0,3	0,016	0,451
Comida %	50,5 ± 2,1	40,5 ± 2,6	0,070	48,6 ± 1,5	48,5 ± 1,2	0,084	0,006
Merienda %	2,8 ± 0,6	6,8 ± 1,3	0,036	1,6 ± 0,2	3,3 ± 0,2	<0,001	0,030

Cena %	29,3 ± 2,2	37,9 ± 2,5	0,146	34,7 ± 1,5	34,9 ± 0,8	0,091	0,014
Proteínas (g)	136 ± 10	150 ± 13	0,003	158 ± 18	145 ± 8	0,529	0,376
Desayuno %	13,1 ± 1,1	12,0 ± 0,7	0,021	11,8 ± 0,6	10,9 ± 0,3	0,394	0,869
Media mañana %	5,1 ± 1,2	4,9 ± 0,8	0,273	3,7 ± 0,4	5,6 ± 0,3	0,108	0,092
Comida %	43,2 ± 1,4	40,0 ± 1,6	0,795	42,4 ± 1,0	42,2 ± 0,8	0,406	0,188
Merienda %	5,4 ± 1,3	6,4 ± 0,8	0,277	4,1 ± 0,6	4,5 ± 0,2	0,588	0,713
Cena %	32,2 ± 1,6	36,2 ± 2,2	0,955	37,4 ± 1,2	36,1 ± 0,5	0,731	0,044

Media ± de. Las diferencias significativas entre los cronotipos y los niveles de IMC se analizaron por medio de un Modelo Lineal General, utilizando cada nutriente como variable dependiente. *p* cronoxIMC indica el valor de significación de la interacción entre cronotipo e IMC. Las diferencias o interacciones que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,050$) se han destacado en negrita.

Es importante resaltar que ningún tipo de cronotipo ni de grupo de obesidad mostró un patrón de ingesta energética ajustado a las recomendaciones para la población española (Figura 35)²¹⁵, con una ingesta caracterizada por un consumo excesivo de energía en la comida y en la cena. Además, en ambos cronotipos, los pacientes con sobrepeso/obesidad mostraron una menor ingesta de energía en el desayuno que los sujetos normopeso.

Teniendo en cuenta solamente al grupo matutino, los sujetos normopeso consumieron una mayor cantidad de energía en el desayuno, media mañana, comida (almuerzo) y media tarde, lo que indica una especie de acuerdo o ajuste entre las preferencias marcadas por el cronotipo y la energía consumida a lo largo del día. Por el contrario, los sujetos con sobrepeso/obesidad consumieron una cantidad de energía estadísticamente superior en la cena (Figura 35), lo cual podría indicar una disrupción entre el cronotipo y la distribución de energía a lo largo del día.

Por otro lado, los sujetos vespertinos también mostraron un patrón diferente en función de su grado de obesidad. En este sentido, los sujetos con normopeso consumieron una mayor cantidad de calorías en la cena, mientras que los sujetos con sobrepeso/obesidad consumieron una mayor cantidad de energía en la comida. De nuevo, los sujetos con sobrepeso presentaban una distribución energética alejada de su cronotipo.

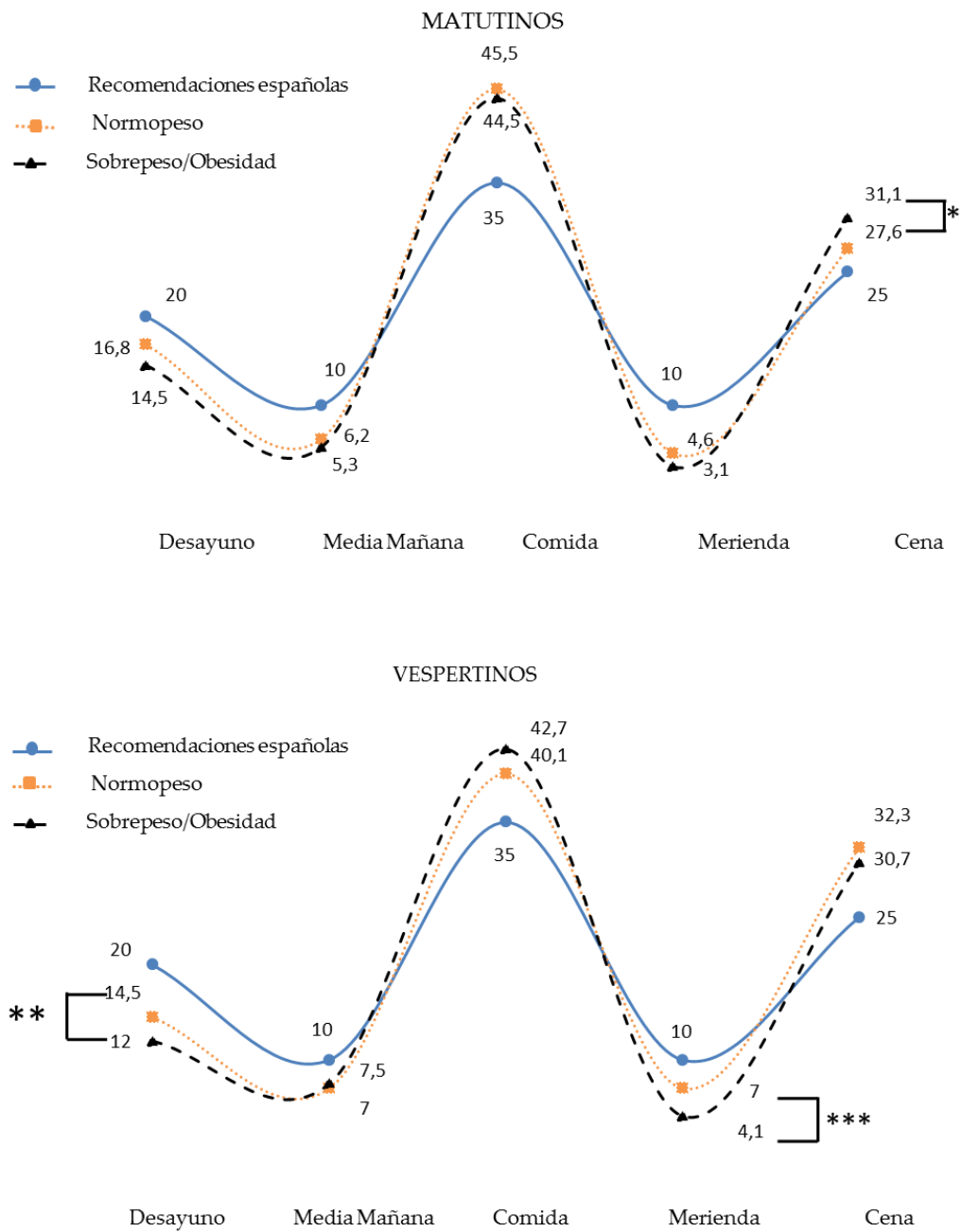


Figura 35. Comparativa del patrón de ingesta en función del cronotipo y del grado de obesidad con las recomendaciones de la población española. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. * $p < 0,050$. ** $p < 0,010$. *** $p < 0,001$.

El patrón de ingesta de macronutrientes difiere de un modo similar en función del cronotipo y del grado de obesidad (Figura 36). Así, los sujetos con normopeso consumieron una mayor cantidad de macronutrientes en el desayuno y a media-mañana independientemente de su cronotipo. Las mayores diferencias se observaron en relación al porcentaje de carbohidratos consumido en la comida, el cual fue significativamente mayor en los pacientes con sobrepeso/obesidad tanto en el grupo matutino como el vespertino.

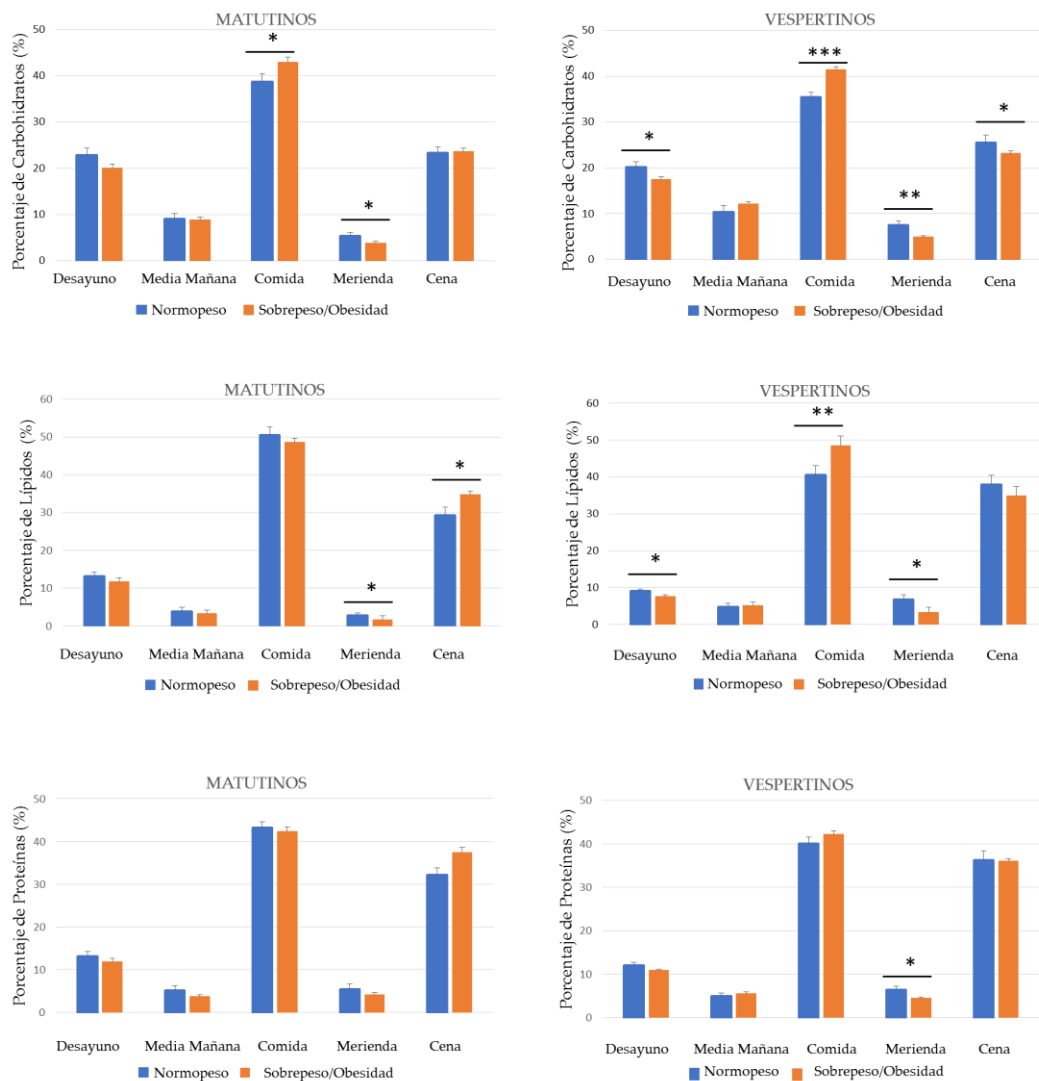


Figura 36. Patrón de ingesta de nutrientes en función del cronotipo y del grado de obesidad. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. * $p < 0,050$. ** $p < 0,010$. *** $p < 0,001$.

La ingesta de otros nutrientes como el alcohol (Anexo 12) o las diferentes familias de ácidos grasos (Anexo 13) también fue estudiada. A destacar, en los sujetos con normopeso, el consumo de alcohol fue significativamente mayor en el grupo matutino ($p=0,006$). Además, el consumo de alcohol en la comida fue significativamente mayor en el grupo matutino, tanto en sujetos normopeso como en el grupo de sobrepeso/obesidad ($p<0,001$ en ambos casos), mientras que el consumo de alcohol en la cena fue mayor en el grupo vespertino, especialmente en sujetos con sobrepeso/obesidad ($p<0,001$).

Por otro lado, las familias de ácidos grasos mostraron una distribución de ingesta bastante similar al contenido total de grasa. Concretamente, los sujetos matutinos mostraron una mayor ingesta de AGS, AGM y AGP en el desayuno que los sujetos vespertinos ($p<0,015$ en los 3 casos).

A través de nuestro modelo lineal general hemos sido capaces de observar diversas interacciones entre el cronotipo y el grado de obesidad, en especial en relación al porcentaje de energía, lípidos y proteínas consumidas durante la cena. De forma global, estas interacciones revelan que en el grupo normopeso, los sujetos vespertinos, tienden a comer una mayor cantidad de energía, lípidos y proteínas en la cena, como era esperable. Por el contrario, en los sujetos con sobrepeso/obesidad la situación fue justa la opuesta, ya que la mayor ingesta de energía en la cena la realizaron los sujetos del grupo matutino, lo cual sugiere una alteración entre el cronotipo y la ingesta dietética, lo cual podría promover la ganancia de peso. Estas interacciones también las observamos respecto al consumo de alcohol, AGS, AGM y AGP.

5.2.3. Preferencias alimentarias en función del cronotipo y su interacción con el IMC

Además de los nutrientes, en el presente trabajo también hemos analizado una posible relación entre el cronotipo y las preferencias alimentarias. La Figura 37 muestra la contribución relativa de los diferentes grupos de alimentos en los sujetos matutinos y vespertinos. Los resultados detallados de todos los alimentos estudiados se muestran en el anexo 14.

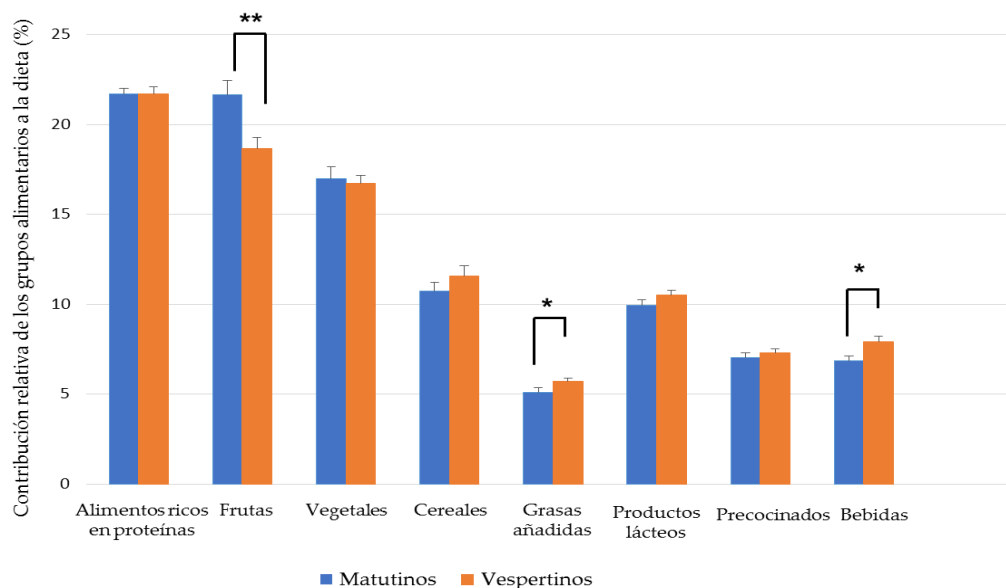


Figura 37. Contribución relativa de los grupos alimentarios en función del cronotipo.

Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student de una vía. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. * $p < 0,050$. ** $p < 0,010$.

Las principales diferencias las observamos respecto a la ingesta de fruta, en el sentido de que los sujetos matutinos mostraron una ingesta significativamente mayor de estos alimentos, específicamente de cítricos y zumo de frutas en el desayuno. Asimismo, los sujetos vespertinos se caracterizaron por una mayor ingesta de ciertas bebidas (cerveza, refrescos y refrescos light) y alimentos grasos. En definitiva, nuestros datos indican que, a pesar de una ingesta energética diaria similar, el patrón de ingesta de alimentos en los sujetos vespertinos se caracterizó por una ingesta de alimentos menos saludables.

5.2.4. Efectividad de una intervención para la pérdida de peso en función del cronotipo

Como el cronotipo parece asociarse al patrón dietético, en el presente estudio también analizamos si el cronotipo podría afectar a la efectividad de una dieta baja en calorías. Así, los datos descritos en la tabla 20 indican que la pérdida de peso corporal y de IMC fue mayor en el grupo matutino, aunque no observamos diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a

la heterogeneidad de los datos obtenidos en ambos grupos. En cualquier caso, la efectividad de la intervención dietética parece ser mayor en el grupo matutino.

Tabla 20. Efectividad de la intervención para la pérdida de peso en función de cronotipo en sujetos con sobrepeso/obesidad

	MATUTINOS (n=53)	VERPERTINOS (n=58)	<i>p</i> (Student)
Pérdida de peso promedio (kg/semana)	-0,75 ± 0,54	-0,60 ± 0,46	0,153
Δ IMC (kg/m ²)	-3,30 ± 0,53	-2,63 ± 0,49	0,133
Δ Grasa corporal (%)	-5,41 ± 1,98	-5,37 ± 2,13	0,912

Media ± de. Δ: diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO (Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 3. Anexo 15)

5.3.1. Características clínicas de la población estudiada

Las características clínicas basales de los grupos normopeso, sobrepeso y obesidad se muestran en la tabla 21. Evidentemente, ya que fue un requisito para clasificar a los sujetos en los diferentes grupos, el IMC medio fue significativamente mayor en el grupo de obesidad, al igual que el peso, el porcentaje de grasa, circunferencia de cintura y presión arterial diastólica, mientras que el HDL-c fue significativamente menor. En su conjunto, estos datos indican un peor perfil metabólico en el grupo obeso.

Por otro lado, la concentración plasmática basal de GLP-1 (08:00h) fue significativamente menor en sujetos con normopeso que en sujetos con sobrepeso/obesidad, aunque el AUC_{GLP-1} fue similar en ambos grupos.

Tabla 21. Características clínicas basales de la población estudiada en función del grado de obesidad (Fase 3)

	NORMOPESO (n=25)	SOBREPESO (n=22)	OBESIDAD (n=24)	<i>p</i> (ANOVA)
Edad (años)	26 ± 2 ^b	34 ± 3 ^{a,b}	37 ± 2 ^a	0,002
Peso (kg)	63,7 ± 1,6 ^c	77,0 ± 2,2 ^b	94,4 ± 3,0 ^a	<0,001
IMC	22,66 ± 0,32 ^c	27,41 ± 0,29 ^b	34,88 ± 0,88 ^a	<0,001
Grasa corporal (%)	26,52 ± 1,64 ^c	32,67 ± 1,52 ^b	41,33 ± 1,50 ^a	<0,001
Cintura (cm)	78 ± 1 ^c	91 ± 1 ^b	108 ± 3 ^a	<0,001
TAS (mmHg)	120 ± 5	128 ± 4	131 ± 2	0,140
TAD (mmHg)	65 ± 3 ^b	71 ± 2 ^{a,b}	78 ± 2 ^a	0,004
Glucosa en ayunas (mg/dl)	108 ± 7	103 ± 9	101 ± 8	0,773
Triglicéridos (mg/dl)	151 ± 11	171 ± 28	169 ± 11	0,624
HDL-c (mg/dl)	65 ± 5 ^a	47 ± 3 ^b	43 ± 2 ^b	<0,001
Síndrome metabólico (n,%)	3, 12%	10, 45%	12, 50%	---
Ingesta de energía (Kcal)	3221 ± 484	2083 ± 685	3613 ± 642	0,373
Carbohidratos (g)	331 ± 52	176 ± 48	323 ± 39	0,238
Carbohidratos (%)	41,35 ± 4,01	34,41 ± 2,06	37,15 ± 2,80	0,530
Lípidos (g)	151 ± 27	110 ± 43	170 ± 32	0,583

Lípidos (%)	42,09 ± 3,13	46,43 ± 3,43	42,14 ± 0,68	0,660
Proteínas (g)	136 ± 25	97 ± 26	197 ± 56	0,345
Proteínas (%)	16,56 ± 1,90	19,16 ± 1,37	20,72 ± 2,38	0,381
Etanol(g)	5 ± 2	4 ± 4	4 ± 2	0,908
Colesterol (mg)	449 ± 76	255 ± 20	638 ± 244	0,392
Fibra (g)	39 ± 10	22 ± 10	42 ± 11	0,570
GLP-1 en ayunas (pM)	8,27 ± 0,13 ^b	9,02 ± 0,13 ^a	8,86 ± 0,09 ^a	0,003
AUC_{GLP-1} (pM/h)	136,59 ± 2,58	139,16 ± 2,63	142,92 ± 0,22	0,189

Media ± de. IMC: Índice de masa corporal. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. HDL-c: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1. AUC: Área bajo la curva. La comparación de medias entre grupos fue analizada mediante el análisis ANCOVA de una vía. Las diferencias significativas están representadas por diferentes caracteres en superíndice ($p < 0,050$).

5.3.2. Expresión diurna de GLP-1 en sujetos normopeso y sobrepeso/obesidad

Nuestros datos indican que los valores plasmáticos de GLP-1 presentan un marcado ritmo circadiano en sujetos normopeso, mientras que el patrón de expresión pareció alterarse o aplanarse en pacientes con sobrepeso y especialmente en sujetos obesos (Figura 38). Para reforzar estos datos, nuestro análisis de ANOVA mostró diferencias significativas entre los 3 grupos a las 08:00h, 12:00h y 20:00h. Además, observamos una interacción significativa (tiempo x grupo) entre los valores plasmáticos diurnos de GLP-1 y el grado de obesidad ($p_{interacción} = 0,011$)

Cuando estudiamos cada grupo de forma independiente, nuestro análisis de ANOVA reveló diferencias significativas a lo largo del tiempo en sujetos normopeso ($p = 0,027$). Por otro lado, no hubieron diferencias en relación al tiempo en sujetos con sobrepeso ($p = 0,344$) y sujetos obesos ($p = 0,704$) (Figura 39), lo cual indica la ausencia de un ritmo de expresión circadiana.

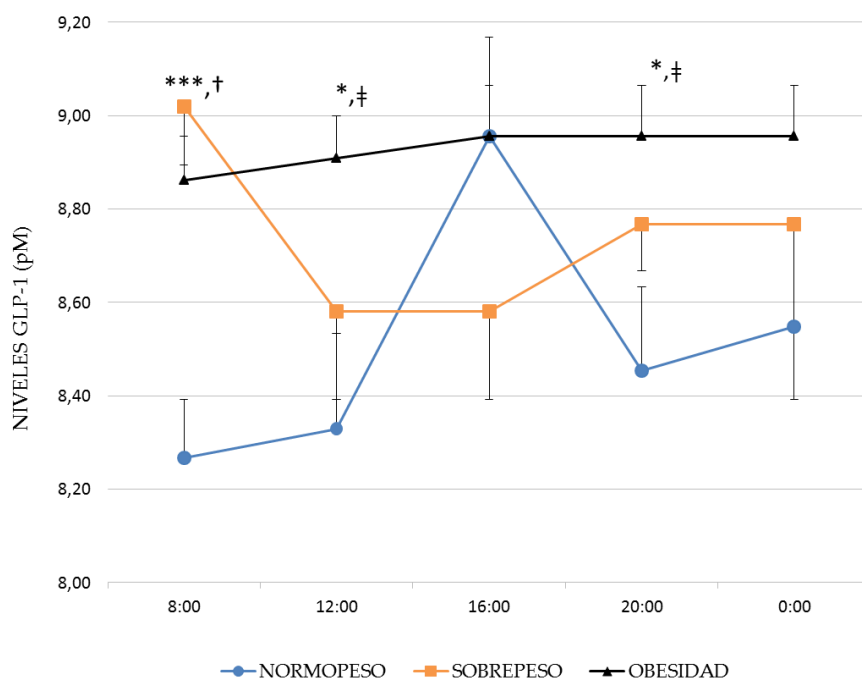


Figura 38. Patrón diario de síntesis de GLP-1 en la población estudiada atendiendo a su grado de obesidad. Las diferencias significativas entre los grupos se calcularon mediante un procedimiento factorial mixto ANOVA (* $p < 0,050$. *** $p < 0,001$). † indica diferencias significativas entre el grupo normopeso y los grupos sobrepeso y obesidad. ‡ indica diferencias significativas el grupo normopeso y el grupo obesidad.

Como se muestra en la tabla 22, que resume los parámetros estimadores para definir los ritmos diurnos, el IMC ejerce una influencia significativa sobre los valores diurnos de GLP-1, ya que los sujetos normopeso presentaron un mesor significativamente menor y una mayor amplitud que los otros grupos ($p=0,007$ y $p=0,040$, respectivamente), lo que indica una mayor variación de los valores plasmáticos de GLP-1. De hecho, observamos un mayor % de variación en sujetos normopeso (46,6%, $p=0,009$) en comparación con los sujetos con sobrepeso (23,4%, $p=0,302$) y obesidad (4,6%, $p=0,613$). Estos resultados permanecieron estadísticamente significativos respecto al valor del mesor después de corregirlos para la edad y la presencia o no de SMet, sin embargo, la significación estadística de la amplitud se perdió.

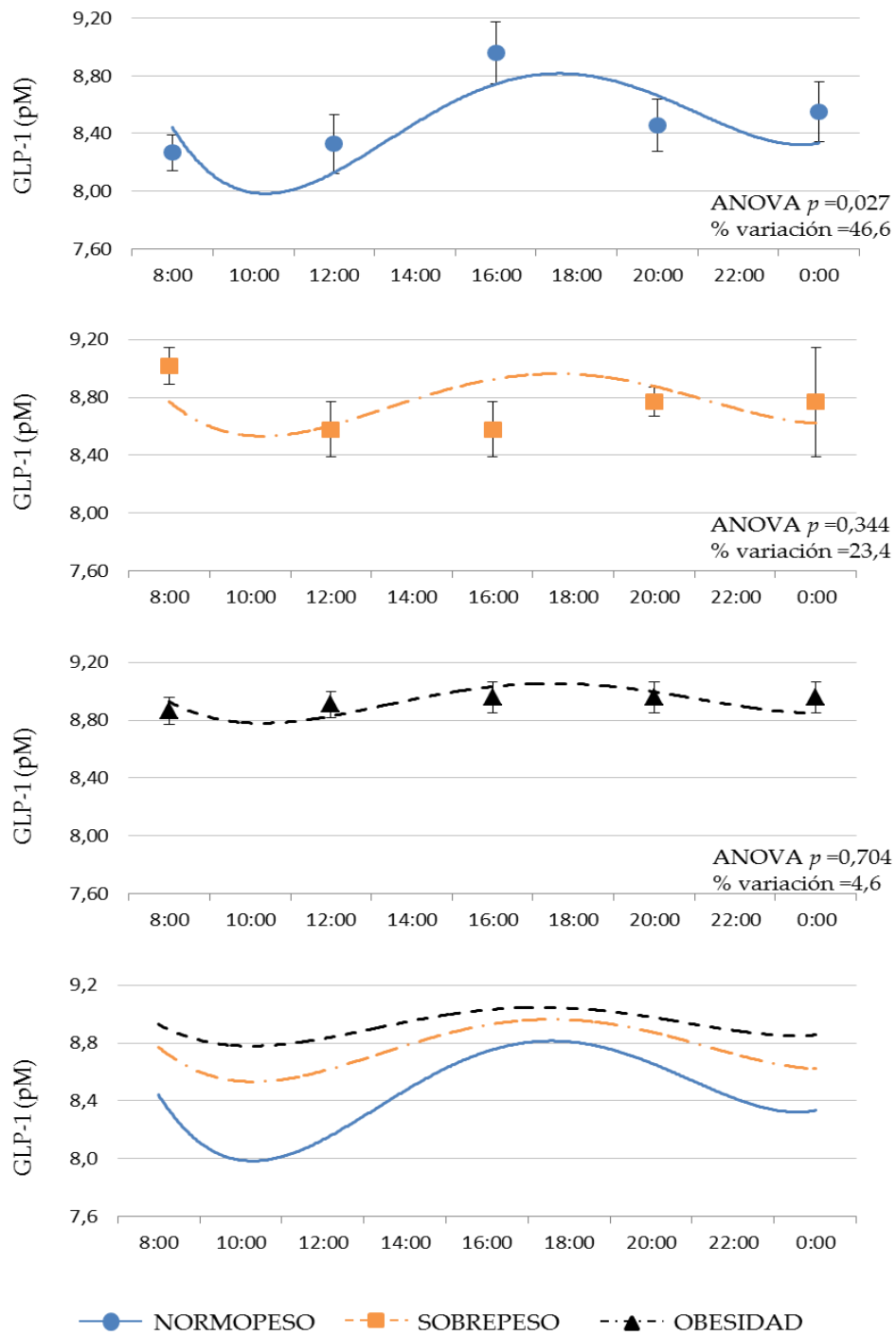


Figura 39. Datos del grupo promedio (media \pm eem) y las curvas cosinor ajustadas de los niveles plasmáticos de GLP-1 para el grupo normopeso, grupo sobrepeso y grupo obesidad.

Tabla 22. Medidas de ritmicidad (amplitud, mesor, acrofase y porcentaje de varianza) en los diferentes grupos estudiados

	NORMOPESO (n=25)	SOBREPESO (n=22)	OBESIDAD (n=24)	<i>p</i> (ANOVA)	<i>p</i> _{sexo*} <i>p</i> _{edad}	OBSERVED POWER**
Mesor	8,45 ± 0,04 ^a	8,77 ± 0,19 ^b	8,93 ± 0,03 ^b	0,007	0,028 0,022	0,940
Amplitud	0,50 ± 0,10 ^a	0,24 ± 0,10 ^{a,b}	0,16 ± 0,05 ^b	0,040	0,045 0,075	0,644
Acrofase	0,70 ± 0,10	0,57 ± 0,02	0,34 ± 0,55	0,245		
Variación	46,6%	23,4%	4,6%	-		

Media ± de. La comparación de medias entre grupos fue analizada mediante el análisis ANCOVA de una vía. Las diferencias significativas están representadas por diferentes caracteres en superíndice ($p < 0,050$). El valor de **p* se calculó mediante un análisis ANCOVA de dos vías para evaluar la influencia del sexo y la edad. *El análisis de potencia se calculó con un valor de $\alpha = 0,050$.

5.3.3. Efecto de una dieta hipocalórica en los ritmos diarios de GLP-1

En su conjunto, es decir, considerando tanto a los sujetos con sobrepeso como con obesidad, después del tratamiento dietético, nuestros pacientes alcanzaron una pérdida de peso media de -6,8kg, con un descenso medio de -11kg/semana, y un descenso de grasa corporal de -4,7% y de IMC de -2,5kg/m². Como era de esperar, la mayor reducción de peso se observó en aquellos pacientes con un mayor peso inicial ($r = 0,588$, $p < 0,001$).

Desafortunadamente, la tasa de abandono fue bastante elevada (Tabla 23), ya que sólo 12 sujetos alcanzaron el objetivo inicial de reducir su peso un 10% respecto al inicial en los 3 meses de tratamiento. Por ello, en referencia a estos sujetos, nuestros datos mostraron una mejora de todos los parámetros clínicos (excepto la glucosa plasmática), un hecho que no se vio reflejado ni en los valores basales de GLP-1 ni en el AUC_{GLP-1}.

Además, nuestro análisis de ANOVA de medidas repetidas reveló que la pérdida de peso no fue capaz de establecer un ritmo diurno de secreción de GLP-1 después de la reducción de peso ($p = 0,465$) (Figura 40). Además, el análisis post hoc tampoco mostró ninguna diferencia en función del tiempo antes y después del tratamiento ($p > 0,050$ en todos los casos).

El análisis COSINOR no mostró tampoco diferencias significativas respecto al *mesor* ($p=0,551$) y la *amplitud* ($p=0,085$), lo cual refuerza la similitud entre los ritmos diurnos de GLP-1 antes y después de la pérdida de peso.

Tabla 23. Características clínicas de la población obesidad estudiada antes y después de la intervención dietética (Fase 3)

	INICIAL (n=24)	FINAL (n=12)	Δ (95% ; IC)	<i>p</i> (pareada)
Peso (kg)	94,4 ± 3,0	85,2 ± 2,4	-9,1 (-12,7 - -5,6)	<0,001
IMC	34,88 ± 0,88	31,37 ± 0,76	-3,51 (-4,86 - -2,1)	<0,001
Grasa Corporal (%)	41,33 ± 1,50	36,20 ± 1,82	-5,13 (-6,91 - -3,34)	<0,001
Cintura (cm)	108,0 ± 2,9	99,4 ± 2,0	-8,7 (-13,1 - -4,2)	0,001
TAS (mmHg)	131 ± 2	125 ± 3	-6 (-11 - -1)	0,028
TAD (mmHg)	78 ± 2	73 ± 2	-5 (-9 - -3)	0,001
Glucosa en ayunas (mg/dl)	101 ± 8	96 ± 8	-5 (-44 - 32)	0,660
Triglicéridos (mg/dl)	169 ± 6	89 ± 13	-80 (-103 - -56)	<0,001
HDL-c (mg/dl)	43 ± 1	56 ± 2	13 (6 - 18)	0,007
GLP-1 en ayunas (pM)*	8,86 ± 0,09	8,82 ± 0,10	0,02 (-3,05 - 3,02)	0,992
AUC_{GLP-1} (pM/h)*	142,92 ± 0,22	141,56 ± 1,48	-1,36 (-5,97 - 3,24)	0,816

Media ± de. Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. IC: intervalo de confianza. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1. AUC: área bajo la curva. La comparación de medias entre grupos fue analizada mediante el análisis t-pareada. Las diferencias significativas están representadas por caracteres en negrita ($p<0,050$). Los niveles plasmáticos de GLP-1 solo fueron analizados en aquellos sujetos que lograron una pérdida del 10% del peso corporal (n=12)

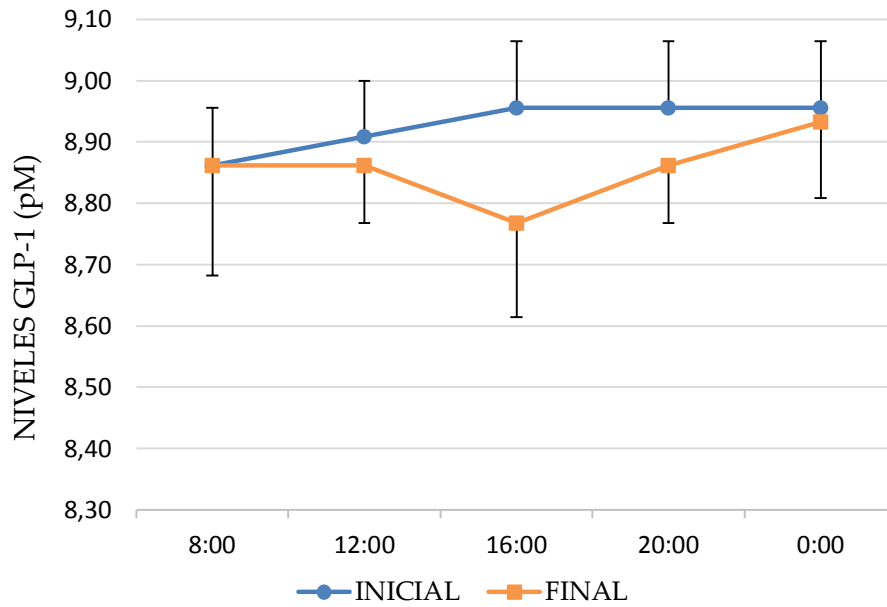


Figura 40. Patrón de síntesis circadiana de GLP-1 plasmático antes y después de 3 meses de intervención dietética hipocalórica.

5.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

5.4.1. Características generales de la población

Los 96 sujetos que participaron en esta fase del estudio fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 48 sujetos según el tipo de tratamiento dietético al que fueron sometidos (grupo CONTROL: distribución calórica habitual, grupo CRONO: distribución calórica ajustada al cronotipo).

Dentro del grupo de pacientes sometidos a la dieta ajustada al cronotipo, se obtuvo una tasa de abandono del 47,9% (n=23), mientras que en el grupo sometido a la dieta hipocalórica equilibrada habitual, la tasa de abandono fue ligeramente superior 52,1% (n=25), sin embargo, no se observa una relación significativa entre el tratamiento seguido y el abandono de la dieta ($\chi^2=0,167$ $p=0,683$).

En la siguiente tabla (Tabla 24) se muestran las características generales de la población de estudio.

Tabla 24. Características clínicas de la población estudiada (Fase 4)

	CONTROL (n=48)	CRONO (n=48)	<i>p</i>
Edad (años)	44,8 ± 9,7	45,1 ± 9,1	0,903
IMC (kg/m ²)	30,4 ± 3,7	31,6 ± 3,7	0,269
Cintura (cm)	98,3 ± 9,7	103,9 ± 10,7	0,056
Grasa corporal (%)	37,3 ± 7,2	36,2 ± 6,1	0,746
TAS (mmHg)	130 ± 12	128 ± 17	0,732
TAD (mmHg)	79 ± 9	77 ± 9	0,334
Glucosa basal (mg/dl)	101,1 ± 27,7	104,7 ± 33,0	0,390
Triglicéridos (mg/dl)	164,6 ± 85,8	150,5 ± 122,5	0,855
HDL-c (mg/dl)	45,6 ± 19,6	42,5 ± 19,1	0,405
I, Aterogenicidad	4,2 ± 1,1	5,1 ± 1,8	0,223

Media ± de. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. I Aterogenicidad=colesterol total/ HDL-c. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p<0,050$.

Como cabría esperar teniendo en cuenta que la asignación de los sujetos fue completamente aleatoria, no observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las características basales de la población estudiada se

refiere. Únicamente el perímetro de cintura fue ligeramente superior en el grupo crono, pero no alcanzó el nivel de significación estadística en cualquier caso.

5.4.2. Eficacia del tratamiento dietético

A continuación (Tabla 25 y Tabla 26) describimos el efecto del tratamiento sobre los diferentes parámetros clínicos estudiados en los distintos grupos.

Tabla 25. Efecto del tratamiento en el grupo CONTROL sobre los diferentes parámetros clínicos estudiados

GRUPO CONTROL				
	Inicial	Final	Δ (Final-Inicial)	<i>p</i> (pareada)
Peso (kg)	80,9 ± 9,3	74,1 ± 8,2	-6,9	<0,001
IMC (kg/m ²)	30,4 ± 3,7	27,8 ± 3,2	-2,6	<0,001
Cintura (cm)	98,3 ± 9,7	90,2 ± 7,6	-8,1	<0,001
Grasa corporal (%)	37,3 ± 7,2	33,0 ± 7,1	-4,3	<0,001
TAS (mmHg)	130 ± 12	117 ± 14	-12	0,001
TAD (mmHg)	79 ± 9	72 ± 9	-7	0,001
Glucosa basal (mg/dl)	101,1 ± 27,7	91,5 ± 11,7	-9,5	0,207
Triglicéridos (mg/dl)	164,6 ± 85,8	84,3 ± 21,4	-80,4	0,001
HDL-c (mg/dl)	45,6 ± 19,6	54,3 ± 12,2	+8,7	0,017
I. Aterogenicidad	4,2 ± 1,1	3,9 ± 1,2	-0,4	0,156

Media ± de. Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. I.Aterogenicidad =colesterol total/ HDL-c. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Tabla 26. Efecto del tratamiento en el grupo CRONO sobre los diferentes parámetros clínicos estudiados

GRUPO CRONO				
	Inicial	Final	Δ (Final-Inicial)	<i>p</i> (pareada)
Peso (kg)	87,7 ± 13,9	78,9 ± 12,5	-8,8	<0,001
IMC (kg/m ²)	31,6 ± 3,7	28,5 ± 3,3	-3,2	<0,001
Cintura (cm)	103,9 ± 10,7	94,5 ± 10,0	-9,4	<0,001
Grasa corporal (%)	36,2 ± 6,1	32,3 ± 5,9	-3,8	<0,001
TAS (mmHg)	128 ± 17	118 ± 13	-10	0,005
TAD (mmHg)	77 ± 9	70 ± 9	-7	0,001
Glucosa basal (mg/dl)	104,7 ± 33,0	85,5 ± 10,4	-19,2	0,057

Triglicéridos (mg/dl)	150,5 ± 122,5	89,2 ± 26,2	-61,3	0,030
HDL-c (mg/dl)	42,5 ± 19,1	54,4 ± 16,9	+11,9	0,023
I. Aterogenicidad	5,1 ± 1,8	3,9 ± 1,3	-1,3	0,006

Media ± de. Δ: diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. LDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. I. Aterogenicidad=colesterol total/ HDL-c. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

El tratamiento en el grupo CRONO produjo una mayor reducción de peso, IMC, cintura, glucosa basal e índice de aterogenicidad, y un mayor aumento de los valores plasmáticos de HDL-c que en el grupo CONTROL, aunque la significación estadística sólo se alcanzó en los parámetros relacionados con el peso corporal.

Teniendo en cuenta que el grupo CRONO a su vez está compuesto por sujetos matutinos y vespertinos, quisimos analizar si había diferencias en cuanto a la eficacia de tratamiento entre ambos tipos de cronotipos (Tabla 27).

Tabla 27. Eficacia comparativa del tratamiento nutricional en los distintos cronotipos sobre los parámetros clínicos estudiados

	MATUTINOS (n=15)	VESPERTINOS (n=10)	<i>p</i> (t-Student)
Δ Peso Corporal (kg)	-9,2 ± 3,1	-8,1 ± 2,1	0,332
Peso total perdido (%)	10,2 ± 2,6	9,6 ± 1,8	0,518
Δ IMC (kg/m²)	-3,4 ± 1,0	-2,9 ± 0,6	0,219
Δ Cintura (cm)	-9,8 ± 2,7	-8,8 ± 3,6	0,436
Δ Grasa corporal (%)	-4,2 ± 2,3	-3,2 ± 2,1	0,280
Δ TAS (mmHg)	-13 ± 16	-6 ± 19	0,345
Δ TAD (mmHg)	-7 ± 7	-6 ± 12	0,890
Δ Glucosa basal (mg/dl)	-12,4 ± 22,2	-26,9 ± 52,2	0,459
Δ Triglicéridos (mg/dl)	-30,1 ± 46,4	-96,5 ± 144,1	0,209
Δ HDL-c (mg/dl)	+15,3 ± 17,2	+8,1 ± 22,3	0,468
Δ I. Aterogenicidad	-1,0 ± 1,1	-1,5 ± 2,1	0,551

Media ± de. El %Peso total perdido se calculó con la siguiente fórmula (peso inicial-peso final/peso inicial*100). Δ: diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. I. Aterogenicidad=colesterol total/ HDL-c. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Como vemos a raíz de los datos obtenidos no podemos afirmar que existan diferencias en cuanto a la eficacia de tratamiento entre ambos tipos en función

del cronotipo. Sin embargo hay que tener en consideración que debido al reducido número de sujetos, la interpretación de los datos estadísticos debe realizarse con cierta cautela.

Otro dato a destacar es que ambos tratamientos consiguieron una reducción significativa del peso corporal. Como se observa en la figura 41, el grupo CONTROL consiguió una pérdida media de 6,9kg y el grupo CRONO una pérdida de 8,8kg.

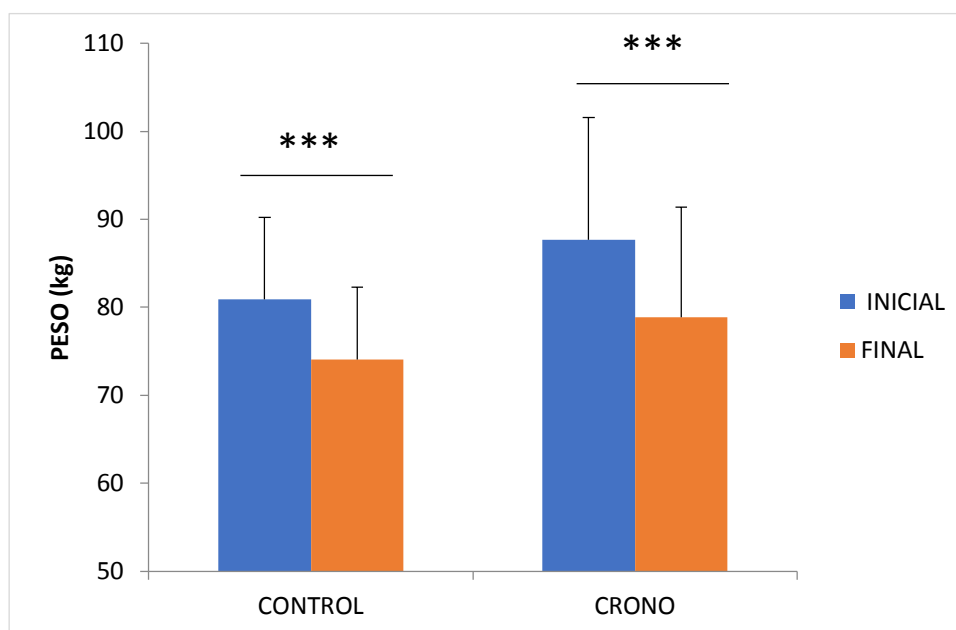


Figura 41. Eficacia del tratamiento respecto al peso perdido total. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. *** $p < 0,001$.

Al analizar cuál de los dos tratamientos fue más efectivo, nuestros datos indican que el porcentaje de peso total perdido fue significativamente mayor en el grupo CRONO respecto al grupo CONTROL. Respecto al IMC, la reducción también fue significativamente mayor en el grupo CRONO, sin embargo, los parámetros clínicos mejoraron en ambos grupos de forma similar (Tabla 28).

Tabla 28. Eficacia comparativa de los distintos tratamientos sobre los parámetros clínicos estudiados (Fase 4)

	CONTROL	CRONO	<i>p</i> (t-Student)
Δ Peso Corporal (kg)	-6,9 \pm 2,7	-8,8 \pm 2,8	0,018
Peso total perdido (%)	8,4 \pm 2,9	10,0 \pm 2,3	0,042
Δ IMC (kg/m ²)	-2,6 \pm 1,0	-3,2 \pm 0,9	0,048
Δ Cintura (cm)	-8,1 \pm 5,1	-9,4 \pm 3,1	0,281
Δ Grasa corporal (%)	-4,3 \pm 1,4	-3,8 \pm 2,2	0,440
Δ TAS (mmHg)	-12 \pm 16	-10 \pm 17	0,671
Δ TAD (mmHg)	-7 \pm 9	-7 \pm 9	0,898
Δ Glucosa basal (mg/dl)	-9,5 \pm 31,8	-19,2 \pm 38,6	0,417
Δ Triglicéridos (mg/dl)	-80,4 \pm 87,3	-61,3 \pm 106,4	0,560
Δ HDL-c (mg/dl)	+8,7 \pm 14,4	+11,9 \pm 19,5	0,575
Δ I. Aterogenicidad	-0,4 \pm 1,0	-1,3 \pm 1,6	0,071

Media \pm de. El %Peso total perdido se calculó con la siguiente fórmula (peso inicial-peso final/peso inicial*100). Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. I. Aterogenicidad=colesterol total/ HDL-c. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Cuando estudiamos la influencia del sexo, nuestros datos indican que los hombres obtuvieron una pérdida de peso (-10,0%) ligeramente superior que las mujeres (-8,9%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,199$). Además, cuando estudiamos la interacción entre la pertenencia del grupo CONTROL o CRONO y el sexo respecto a la pérdida de peso, nuestros datos indican que esta interacción tampoco resultó estadísticamente significativa ($p_{\text{grupo} \times \text{sexo}}=0,783$). Teniendo en cuenta estos datos, en los posteriores análisis analizamos la población en su conjunto.

Para estudiar la evolución semanal de los pacientes a lo largo de las doce semanas de tratamiento, realizamos un análisis de ANOVA de medidas repetidas usando la variable clínica de interés como factor intra-sujetos y el tipo de tratamiento como factor inter-sujetos. En la figura 42 se observa una disminución progresiva del peso corporal en ambos grupos de tratamiento ($p < 0,001$). Además, el análisis reveló un efecto significativo de la interacción entre ambos factores (peso x tipo de tratamiento $p=0,018$).

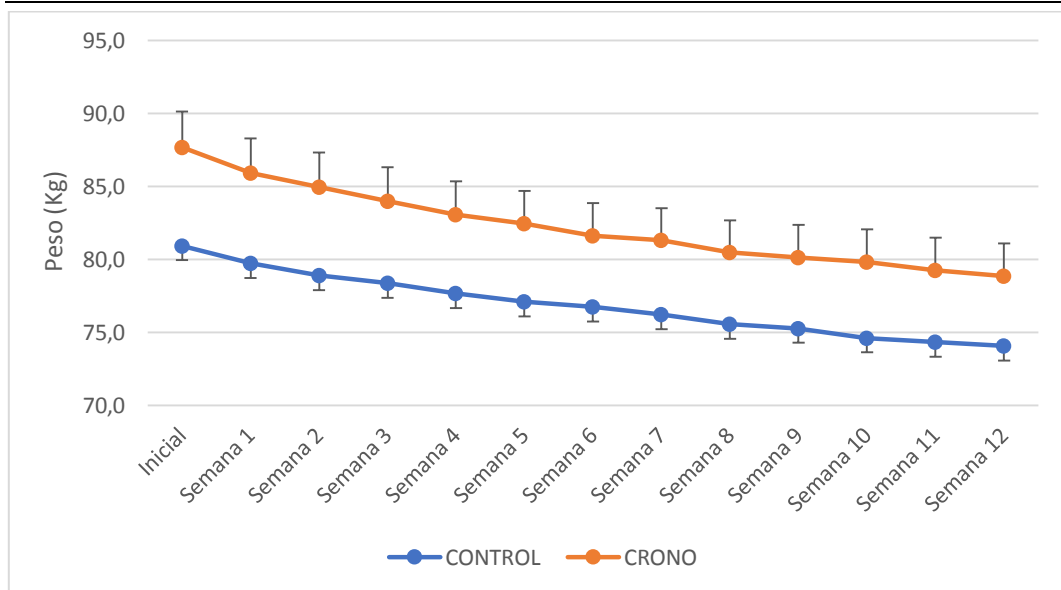


Figura 42. Evolución del peso semanal en función del tratamiento nutricional

Pero este dato no permite comparar el porcentaje real de peso perdido de manera semanal, ya que no tiene en cuenta el peso inicial, por lo que realizamos el mismo análisis con esta variable, como se muestra en la figura 43.

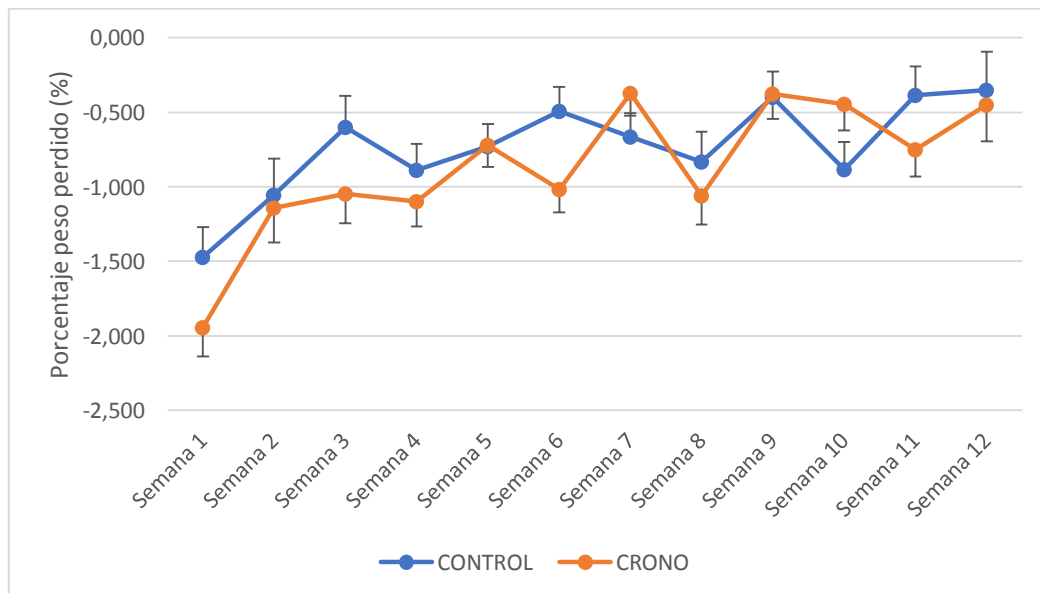


Figura 43. Evolución del porcentaje total de peso perdido de manera semanal en función del tratamiento nutricional

En general, la pérdida de peso fue mayor en todas las semanas de tratamiento en el grupo CRONO excepto en la semana 7 y 10. Las mayores diferencias las observamos durante las primeras 6 semanas de tratamiento, especialmente en las semanas 1, 3 y 6, donde la pérdida de peso fue significativamente mayor en el grupo CRONO.

Del mismo modo al analizar la variación del IMC a lo largo de las 12 semanas de tratamiento, nuestros datos nos indican una reducción significativa ambos grupos ($p < 0,001$), aunque en este caso la interacción no resultó estadísticamente significativa ($p < 0,079$) (Figura 44).

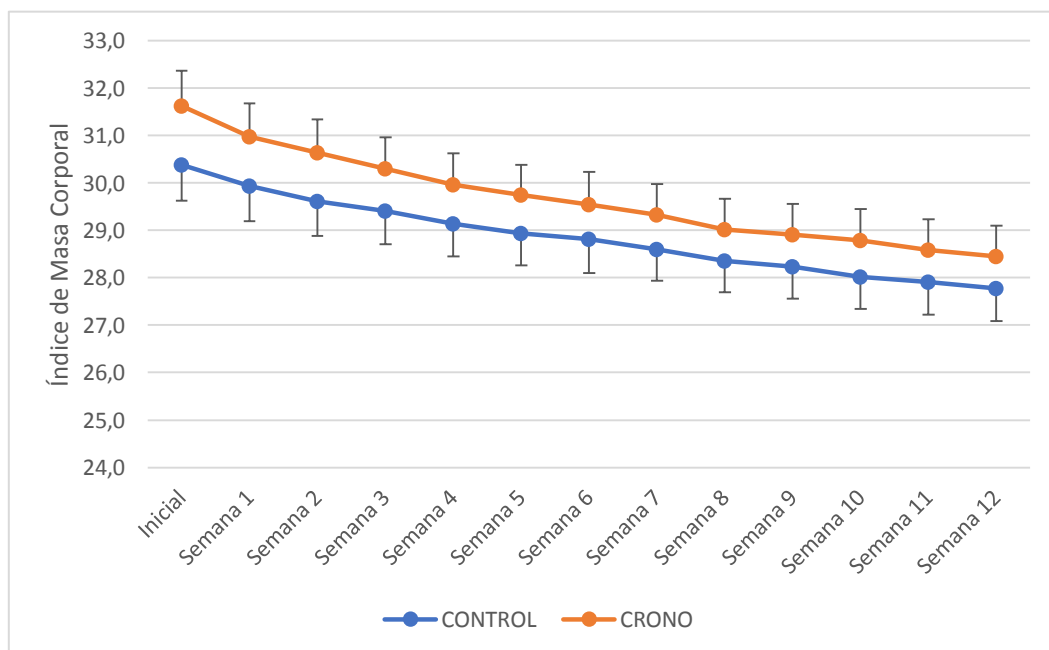


Figura 44. Evolución del IMC de manera semanal en función del tratamiento nutricional

Estos datos eran en cierta medida esperables ya que el IMC depende del peso del paciente, por lo que lógicamente los datos obtenidos debían seguir una tendencia similar.

Por ello, de nuevo consideramos más adecuado estudiar los cambios en el IMC semanales. En este sentido, nuestros datos indican de nuevo que cuando comparamos la eficacia del tratamiento durante las primeras semanas, el

tratamiento con una dieta ajustada al cronotipo produjo una reducción del IMC significativamente mayor que el grupo control (Figura 45).

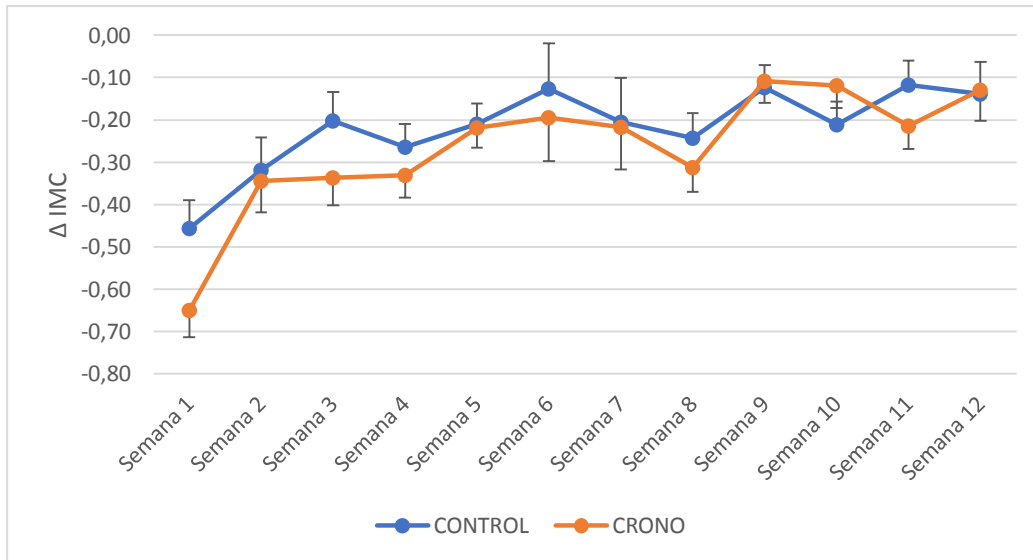


Figura 45. Evolución de la pérdida de IMC de manera semanal en función del tratamiento nutricional

Finalmente quisimos estudiar la eficacia del tratamiento sobre el Síndrome Metabólico y riesgo cardiovascular. Para ello en primer lugar estudiamos el número de sujetos con SMet inicial y SMet final en función del tipo de tratamiento (figura 46).

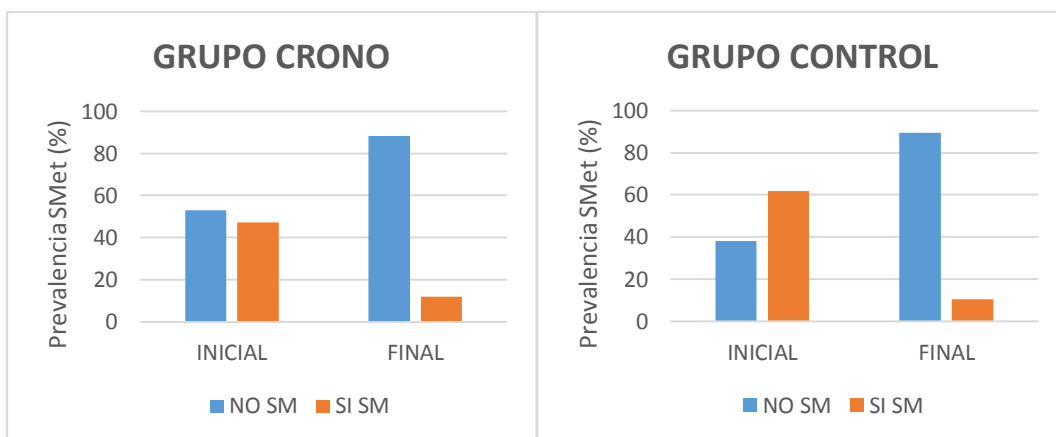


Figura 46. Prevalencia del SMet al inicio y final de tratamiento.

Como se puede observar en la figura 46, en ambos tratamientos se produjo una reducción significativa del número de sujetos con diagnóstico de SMet, ya que en grupo CONTROL el número de sujetos con SMet disminuyó del 61,9% al 10,5%, y en el grupo CRONO el número de sujetos con SMet disminuyó del 47,1% al 11,8%.

El número de criterios diagnósticos de SMet también disminuyó de forma estadísticamente significativa en ambos tratamientos, ya que en grupo CONTROL disminuyó de 3,1 a 1,7 parámetros ($p=0,003$) y en el grupo CRONO disminuyó de 2,8 a 1,5 ($p=0,001$).

Respecto al riesgo cardiovascular obtuvimos una tendencia similar que con el SMet. Esto es, ambos tratamientos fueron eficaces a la hora de disminuir el riesgo cardiovascular, tanto en el índice SCORE como en el REGICOR. De hecho, la reducción fue mayor en el grupo CRONO para ambos parámetros, aunque las diferencias no llegaron a alcanzar el nivel de significación estadística (Tabla 29).

Tabla 29. Eficacia comparativa de los distintos tratamientos sobre los índices de riesgo cardiovascular (Fase 4)

	CONTROL	CRONO	$P_{(Student)}$
Δ SCORE	-0,16 \pm 0,38	-0,29 \pm 0,59	0,408
Δ REGICOR	-0,74 \pm 1,28	-0,88 \pm 1,9	0,790

Media \pm de Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

5.5.1. Características generales de la población

Esta fase del estudio se llevó a cabo con una muestra de 85 sujetos, de los cuales 28,2% fueron hombres (n=24). Respecto al grado de obesidad el 35,3% (n=30) de la población presentaba un IMC dentro del rango de normalidad.

Es importante destacar de cara a posteriores análisis, que en la población estudiada observamos una relación entre el grado de obesidad y el nivel de estudios ($\chi^2 = 18,674$, $p < 0,001$).

En primer lugar quisimos comparar las características generales de la población estudiada en función del grado de obesidad (Tabla 30).

Tabla 30. Características generales de la población en función del grado de obesidad (Fase 5)

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	<i>P</i> (Student)
Edad (años)	48 ± 11	45 ± 9	0,158
IMC (kg/m ²)	22,72 ± 2,00	31,16 ± 3,81	<0,001
Cintura (cm)	83,9 ± 7,8	101,3 ± 10,7	<0,001
Grasa corporal (%)	26,83 ± 6,74	37,30 ± 6,92	<0,001
TAS (mmHg)	122 ± 13	129 ± 15	0,043
TAD (mmHg)	71 ± 8	78 ± 9	0,001
Glucosa basal (mg/dl)	95,1 ± 13,9	103,5 ± 28,7	0,097
Triglicéridos (mg/dl)	94,9 ± 32,4	156,5 ± 98,2	<0,001
HDL-c (mg/dl)	62,9 ± 19,6	42,4 ± 17,7	<0,001

Media ± de. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Como cabía esperar, los sujetos del grupo sobrepeso/obesidad, presentaban unos valores antropométricos significativamente superiores y un peor perfil metabólico que los sujetos del grupo normopeso.

5.5.2. Hábitos saludables y características psicológicas

Respecto a los hábitos saludables, en primer lugar es importante resaltar que la mayoría de la población (85,5%) afirmaba consumir alcohol, mientras que el consumo de tabaco fue minoritario (19%).

Los hábitos de actividad física se analizaron mediante el cuestionario IPAQ. Tal y como se muestra en la tabla 31, en general podemos afirmar que el nivel de actividad física fue bastante similar en ambos grupos.

Tabla 31. Nivel de actividad física

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	<i>P</i> (Student)
Actividad física (METs)	2402 ± 3493	1975 ± 3240	0,583
Horas sentado/día	6,2 ± 2,1	5,5 ± 2,6	0,397

Media ± de. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Las actitudes alimentarias se determinaron mediante dos cuestionarios, el EAT-26 para ver el riesgo de padecer un trastorno del comportamiento alimentario y el TFEQ para determinar sus actitudes alimentarias en general (Tabla 32).

Tabla 32. Actitudes alimentarias de la población estudiada en función del grado de obesidad según los test EAT-26 y TFEQ

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	<i>P</i> (Student)
Restricción alimentaria	4,6 ± 5,9	7,3 ± 5,2	0,043
Bulimia	0,6 ± 1,5	1,3 ± 2,0	0,078
Control Oral	3,3 ± 3,21	2,1 ± 2,3	0,045
Total EAT-26	8,5 ± 7,5	10,6 ± 7,5	0,243
Restricción alimentaria	6,6 ± 5,0	9,8 ± 3,9	0,002
Desinhibición	5,0 ± 3,3	7,9 ± 3,6	0,001
Hambre	4,2 ± 3,0	7,0 ± 3,7	0,001
Total TFEQ	15,7 ± 8,8	24,7 ± 7,6	<0,001

Media ± de. Los datos hacen referencia a las puntuaciones obtenidas en los test: EAT 26-Riesgo de trastorno de comportamiento alimentario; TFEQ-Comportamiento alimentario. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Como reflejan los datos obtenidos, en los distintos test la población con sobrepeso/obesidad presenta peores actitudes alimentarias. Cabe destacar que mediante ambos test, hemos podido poner de manifiesto una mayor restricción alimentaria en los pacientes con sobrepeso/obesidad.

Finalmente evaluamos diferentes características psicológicas que podrían estar influyendo en el rendimiento de las pruebas cognitivas realizadas (Tabla 33).

Tabla 33. Características psicológicas de la población de estudio

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	<i>P</i> (Student)
Estrés percibido	21,3 ± 8,3	23,1 ± 8,2	0,360
Depresión	6,6 ± 7,3	7,9 ± 5,8	0,388
Ansiedad estado	18,3 ± 8,3	18,2 ± 10,3	0,957
Ansiedad rasgo	22,6 ± 8,0	19,2 ± 10,1	0,132
Sensib/Castigo	7,7 ± 4,3	6,8 ± 3,8	0,339
Sensib/Recompensa	9,4 ± 5,4	10,3 ± 6,2	0,515
Percepción	22,7 ± 6,4	21,9 ± 6,0	0,560
Comprensión	28,2 ± 6,4	25,9 ± 6,3	0,122
Regulación	29,6 ± 6,1	28,0 ± 6,7	0,288
Inteligencia Emocional	80,6 ± 14,7	75,8 ± 13,5	0,149

Media ± de. Los datos hacen referencia a las puntuaciones obtenidas en los test: PSS-Estrés percibido; Beck-Depresión; STAI-Ansiedad Estado y Ansiedad Rasgo; SCSR-Sensibilidad al castigo y Sensibilidad a la recompensa; TMMS 24-Inteligencia emocional. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Como observamos, los sujetos con obesidad presentan mayor puntuación en los test de estrés percibido y depresión, y menor puntuación en los test de ansiedad e inteligencia emocional que los sujetos del grupo normopeso, aunque las diferencias además de ser escasas, no alcanzaron el nivel de significación estadística.

5.5.3. Análisis de las funciones ejecutivas en función del grado de obesidad

5.5.3.1 Memoria de trabajo (Letras y números)

Respecto a la puntuación del test que mide la *memoria de trabajo* no hay diferencias significativas entre el grupo normopeso y el grupo sobrepeso/obesidad. Además quisimos estudiar si en el resultado de esta prueba estaba influenciando otras variables como la edad y el nivel de estudios, por lo que realizamos un análisis ANCOVA ajustado para dichas variables, sin embargo, comprobamos que los resultados no estaban afectados por estas variables (Tabla 34).

Tabla 34. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Letras y números”, en función del grado de IMC

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	$p(t)$	$p(\text{edad})$	$p(\text{estudio})$
Puntuación	11,7 ± 3,1	11,2 ± 2,6	0,592	0,975	0,964
Z-puntuación	1,13 ± 1,22	0,94 ± 1,03	0,592	0,975	0,964
Último ítem	4,8 ± 1,3	4,6 ± 1,1	0,680	0,994	0,788

Media ± de. $p(t)$: valor de significación asociado a la prueba t de Student. $p(\text{edad})$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para la edad. $p(\text{estudio})$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para el nivel de estudios. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.5.3.2. Atención selectiva ($d2$)

Al comparar el resultado de la prueba que valora la *atención selectiva* y el *índice de concentración* (Tabla 35), advertimos que el grupo sobrepeso/obesidad presentaba peor puntuación que el grupo normopeso, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Al ajustar dichos resultados a las variables de edad y nivel de estudios mediante un análisis ANCOVA, comprobamos como ni la edad ni el nivel de estudios está influenciando los resultados.

Tabla 35. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “d2”, en función del grado de IMC

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	$p(t)$	$p(\text{edad})$	$p(\text{estudio})$
Efectividad					
total de la prueba	461 ± 63	370 ± 93	0,005	0,026	0,026
Z-efectividad	1,51 ± 0,95	0,12 ± 1,41	0,005	0,026	0,026
Índice de concentración	185 ± 26	146 ± 39	0,003	0,018	0,017
Z-concentración	0,72 ± 0,94	-0,68 ± 1,38	0,003	0,018	0,017

Media ± de. $p(t)$: valor de significación asociado a la prueba t de Student. $p(\text{edad})$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para la edad. $p(\text{estudio})$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para el nivel de estudios. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$

5.5.3.3. Inhibición y flexibilidad cognitiva (Cinco dígitos)

Respecto al nivel de *inhibición y flexibilidad cognitiva* que mide la prueba de los 5 dígitos (Tabla 36), no se aprecia diferencias significativas entre grupos, sin embargo los sujetos normopeso presentan una mejor *inhibición y flexibilidad cognitiva*. Es importante recordar que la interpretación de esta prueba es inversa a las otras pruebas, es decir, a menor puntuación (tiempo), mejor rendimiento en la prueba.

Tabla 36. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “5 dígitos”, en función del grado de IMC

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	$p(t)$	$p(\text{edad})$	$p(\text{estudio})$
Inhibición	14 ± 4	17 ± 6	0,157	0,269	0,413
Z-inhibición	-0,25 ± 0,57	0,21 ± 0,92	0,115	0,269	0,413
Flexibilidad	24 ± 4	27 ± 10	0,327	0,523	0,796
Z-flexibilidad	-0,70 ± 0,48	-0,33 ± 1,16	0,315	0,523	0,796

Media ± de. $p(t)$: valor de significación asociado a la prueba t de Student. $p(\text{edad})$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para la edad. $p(\text{estudio})$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para el nivel de estudios. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.5.3.4. Memoria visual (Figura de Rey)

En función de las puntuaciones obtenidas en la prueba de la figura de Rey (Tabla 37), corroboramos como el grupo sobrepeso/obesidad tiene mejor *memoria visual* a los 3 minutos y a los 30 minutos que el grupo normopeso, aunque estas diferencias no alcanzan el nivel de significación estadística.

Tabla 37. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Figura de Rey”, en función del grado de IMC

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	$p^{(t)}$	$p^{(edad)}$	$p^{(estudio)}$
Rey 3 min	24 ± 4	24 ± 5	0,867	0,396	0,597
Z-Rey 3 min	1,91 ± 0,72	1,96 ± 0,98	0,867	0,396	0,597
Rey 30 min	23 ± 4	24 ± 5	0,749	0,229	0,511
Z-Rey 30 min	1,84 ± 0,83	1,93 ± 0,95	0,771	0,229	0,511

Media ± de. $p^{(t)}$: valor de significación asociado a la prueba t de Student. $p^{(edad)}$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para la edad. $p^{(estudio)}$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para el nivel de estudios. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$

5.5.3.5. Toma de decisiones (Iowa Gambling Task)

Si observamos las puntuaciones del Iowa Gambling Task (Tabla 38), vemos como el grupo normopeso tiene una mejor *toma de decisiones* que el grupo sobrepeso/obesidad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. De nuevo comprobamos como este resultado no está influenciado ni por la edad y ni por el nivel de estudios.

Tabla 38. Valores iniciales de las puntuaciones obtenidas en la prueba “Iowa Gambling Task”, en función del grado de IMC

	NORMOPESO (n=30)	SOBREPESO/OBESIDAD (n=55)	$p^{(t)}$	$p^{(edad)}$	$p^{(estudio)}$
IGT-Score	18,9 ± 24,1	-0,9 ± 23,0	0,013	0,010	0,014
Z-Score	0,72 ± 1,53	-0,53 ± 1,44	0,013	0,010	0,014

Media ± de. $p^{(t)}$: valor de significación asociado a la prueba t de Student. $p^{(edad)}$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para la edad. $p^{(estudio)}$: valor de significación según el análisis ANCOVA ajustado para el nivel de estudios. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Si se analiza más detenidamente los resultados de esta prueba, según bibliografía consultada²¹⁶, advertimos un dato bastante peculiar. La prueba del Iowa Gambling Task, está dividida en 5 bloques, de 20 elecciones cada uno, con un total de 100 elecciones (para elegir hay que tomar una decisión). Al comienzo de la prueba sobre todo en el primer bloque, el participante no sabe muy bien que tiene que elegir, por lo que en este bloque actúa más la intuición o el azar, que la toma de decisiones propiamente dicha, es decir, las elecciones corresponden a decisiones ambiguas caracterizadas por contingencias desconocidas. Sin embargo conforme avanza el test (los sucesivos bloques de elecciones), las elecciones corresponden a decisiones de riesgo caracterizado por la distribución de probabilidad conocida de posibles resultados²¹⁶. Por ello, la información que aporta este test es más relevante en los últimos bloques que en los primeros.

Pues bien, en la figura 47, podemos constatar como en el bloque 2, 3, 4 y 5 el grupo normopeso ha tenido una mejor toma de decisiones que el grupo sobrepeso/obesidad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los bloques finales de la prueba (bloque 3, 4 y 5).

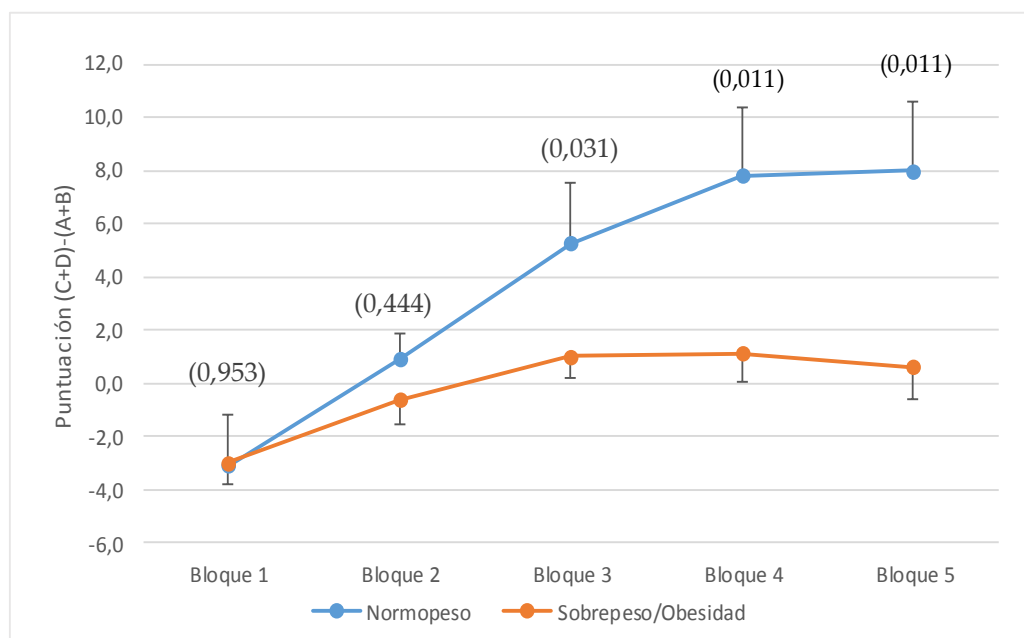


Figura 47. Evolución de la toma de decisiones correctas en la prueba Iowa Gambling Task, función del grado de IMC.

5.5.3.6. Representación global de las funciones ejecutivas en función del grado de obesidad

En la figura 48, podemos apreciar una representación global de las puntuaciones estandarizadas de las distintas funciones ejecutivas en función del grado de obesidad. Donde observamos como el grupo normopeso ha obtenido mejores puntuaciones en la *memoria de trabajo*, *atención selectiva*, *índice de concentración*, *flexibilidad cognitiva*, *inhibición* y en la *toma de decisiones*.

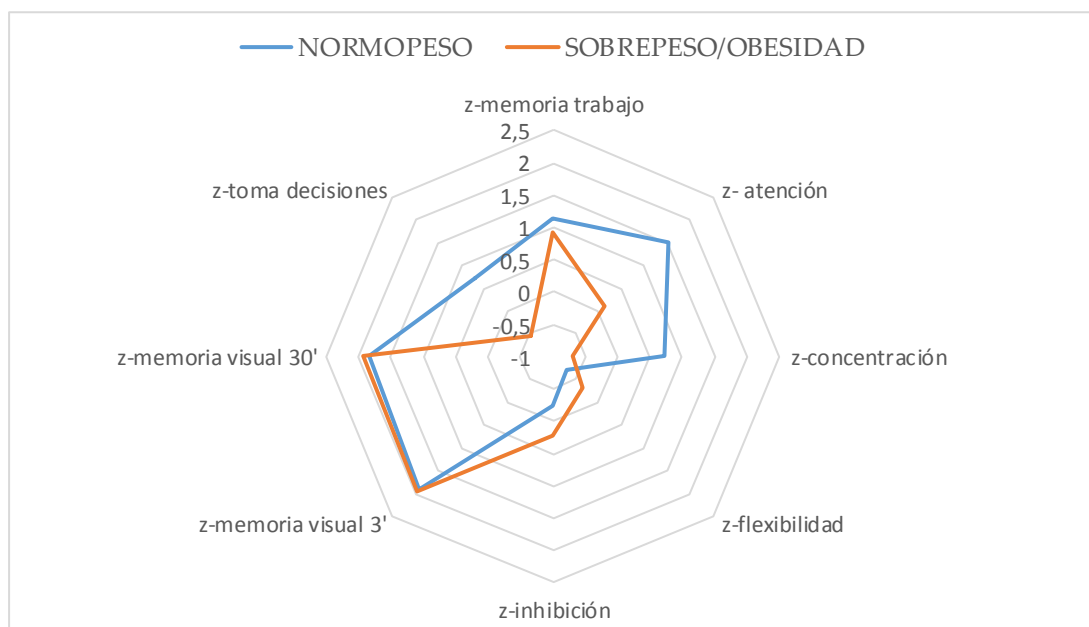


Figura 48. Representación global de las puntuaciones estandarizadas de las distintas funciones ejecutivas en función del grado de obesidad

5.5.4. Influencia de la pérdida de peso sobre las funciones ejecutivas

En este apartado vamos a analizar la influencia de la pérdida de peso en las diferentes variables cognitivas evaluadas, y al igual que en el caso anterior, primero las analizaremos de forma individual y finalmente de forma global.

En primer lugar hay que resaltar que la pérdida de peso porcentual de la población fue de $9,2\% \pm 6,7$, lo que confirma la efectividad del tratamiento dietético hipocalórico realizado.

5.5.4.1. Memoria de trabajo (Letras y Números)

En la figura 49 representamos las puntuaciones de la prueba de letras y números al inicio y al final del tratamiento dietético. A raíz de estos datos podemos observar como la pérdida de peso ha mejorado de forma significativa la puntuación total del test Letras y Números y el último ítem puntuado.

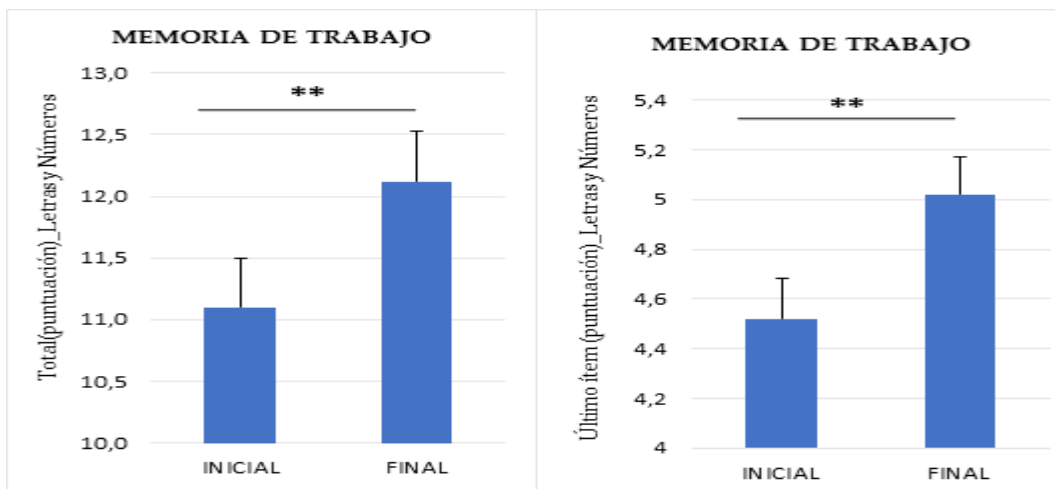


Figura 49. Valores iniciales y finales de la puntuación total y en el último ítem obtenidas en la prueba "Letras y números". Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. ** $p < 0,010$.

5.5.4.2. Atención selectiva (d2)

Atendiendo a la puntuación obtenida en la prueba d2, podemos observar cómo tanto las puntuaciones iniciales de atención selectiva como del índice de concentración han aumentado de manera significativa (Figura 50).

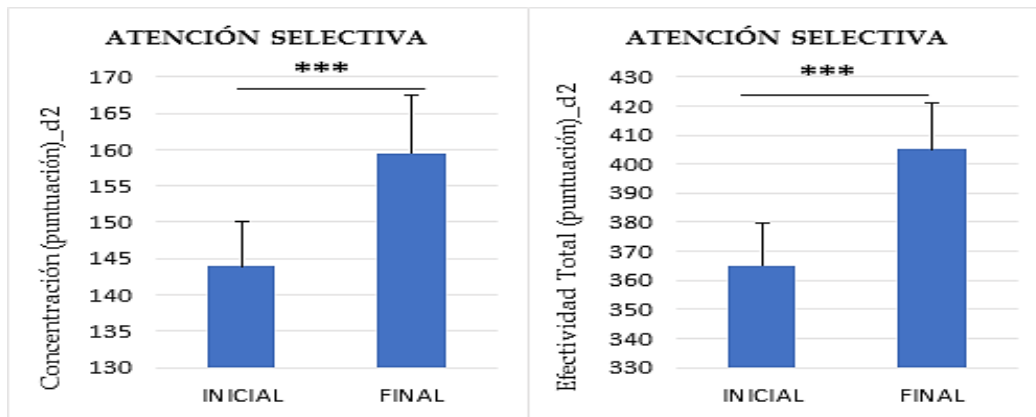


Figura 50. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en la prueba "d2". Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. *** $p < 0,001$.

5.5.4.3. Inhibición y flexibilidad cognitiva (5 dígitos)

Al igual que en las pruebas anteriores, vemos como la pérdida de peso influye de manera estadísticamente significativa, en la mejora de la flexibilidad e inhibición cognitiva (Figura 51), ya que el tiempo de realización de ambas pruebas fue significativamente menor, lo que indica una mejor valoración de esta dimensión cognitiva.

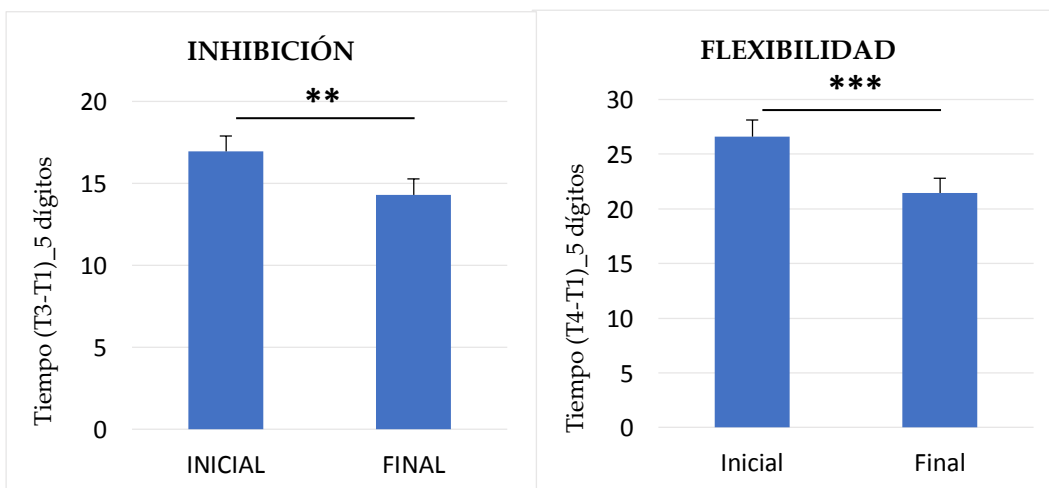


Figura 51. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas de Inhibición y flexibilidad cognitiva. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la

t-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. ** $p < 0,010$. *** $p < 0,001$.

5.5.4.4. Memoria visual (Figura de Rey)

Las puntuaciones en la memoria visual han aumentado tanto en la copia realizada a los 3 minutos como en la realizada a los 30 minutos. Estas mejoras han alcanzado el nivel de significación estadística (Figura 52).

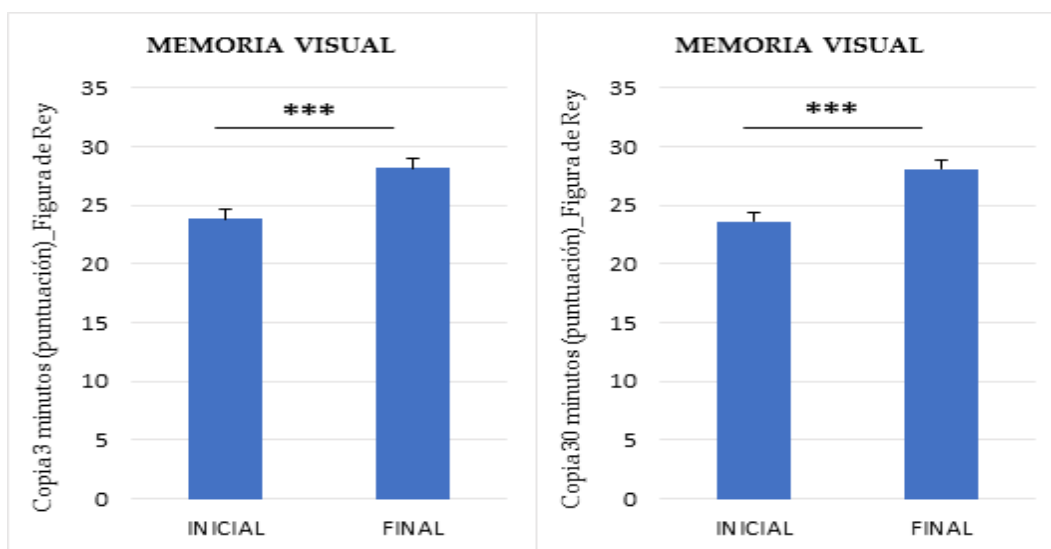


Figura 52. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en la copia de la figura de Rey, realizadas a los 3 minutos y 30 minutos". Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. *** $p < 0,001$.

5.5.4.5. Toma de decisiones (Iowa Gambling Task)

En la toma de decisiones ha habido un cambio muy destacable, ya que las puntuaciones han mejorado de manera significativa respecto a las puntuaciones iniciales (Figura 53). Además, haciendo un análisis pormenorizado, podemos observar como la toma de decisiones ha sido más acertada en todos los bloques que componen la prueba, siendo estadísticamente significativa la mejora en los bloques 2, 3, 4 y 5 (Figura 54)

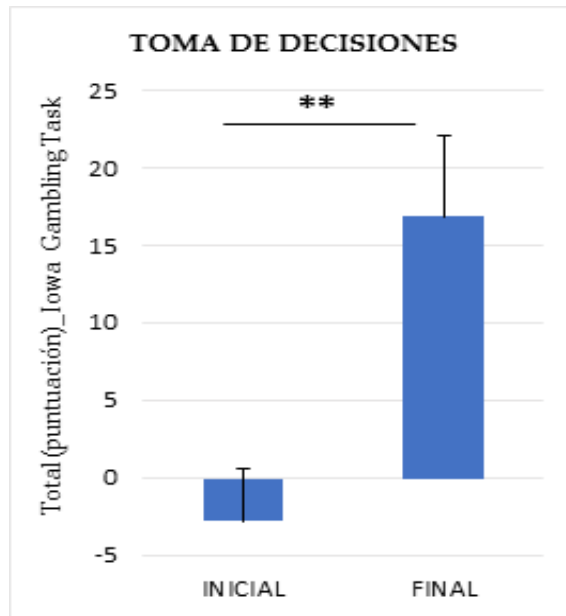


Figura 53. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en la prueba "Iowa Gambling Task". Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. ** $p < 0,010$.

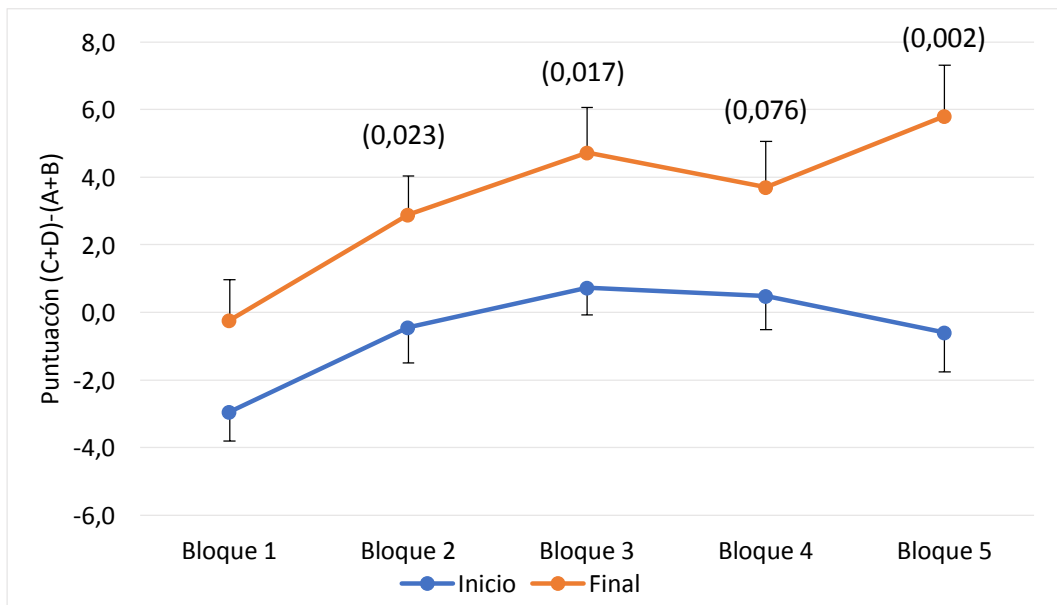


Figura 54. Comparativa de la toma de decisiones correctas en la prueba Iowa Gambling Task, antes y después del tratamiento nutricional.

5.5.4.6. Representación global de las funciones ejecutivas en función del grado de obesidad

Para resumir los cambios producidos en las funciones ejecutivas evaluadas, hemos considerado adecuado representar las puntuaciones de todas las pruebas en una misma tabla (Tabla 39), como se muestra a continuación:

Tabla 39. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones estudiadas

	INICIAL	FINAL	<i>p</i> (pareada)
Memoria de trabajo			
Puntuación	11,1 ± 2,57	12,12 ± 2,6	0,001
Z-puntuación	0,88 ± 1,03	1,29 ± 1,05	0,001
Último item	4,52 ± 1,07	5,02 ± 0,98	0,004
Atención selectiva			
Efectividad total	365,02 ± 94,84	405,17 ± 102,21	<0,001
Z-efectividad	0,5 ± 1,44	0,65 ± 1,55	<0,001
Índice de concentración	143,95 ± 38,98	159,46 ± 51,00	<0,001
Z-concentración	-0,75 ± 1,39	-0,20 ± 1,82	<0,001
Inhibición y flexibilidad cognitiva			
Inhibición	16,96 ± 6,12	14,32 ± 6,31	0,002
Z-inhibición	0,24 ± 0,90	-0,16 ± 0,93	0,002
Flexibilidad	26,59 ± 9,92	21,43 ± 8,92	<0,001
Z-flexibilidad	-0,35 ± 1,15	-0,93 ± 1,03	<0,001
Memoria visual			
Rey 3 minutos	23,81 ± 5,13	28,14 ± 5,08	<0,001
Z-Rey 3 minutos	1,91 ± 0,98	2,74 ± 0,98	<0,001
Rey 30 minutos	23,61 ± 5,03	28,07 ± 5,19	<0,001
Z-Rey 30 minutos	1,86 ± 0,95	2,71 ± 0,99	<0,001
Toma de decisiones			
IGT-Score	-2,78 ± 21,55	16,88 ± 33,75	0,002
Z-Score	-0,65 ± 1,35	0,54 ± 2,14	0,003
IGT-Reward	-403,66 ± 708,03	101,22 ± 1116,06	0,011
IGT-Time (minutos)	7,69 ± 8,73	5,60 ± 2,30	0,131

Media ± de. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

En la figura 55, podemos apreciar una representación gráfica de las puntuaciones estandarizadas de las distintas pruebas, donde observamos como el grupo sobrepeso/obesidad después de la pérdida de peso ha obtenido mejores puntuaciones en todas las funciones ejecutivas.

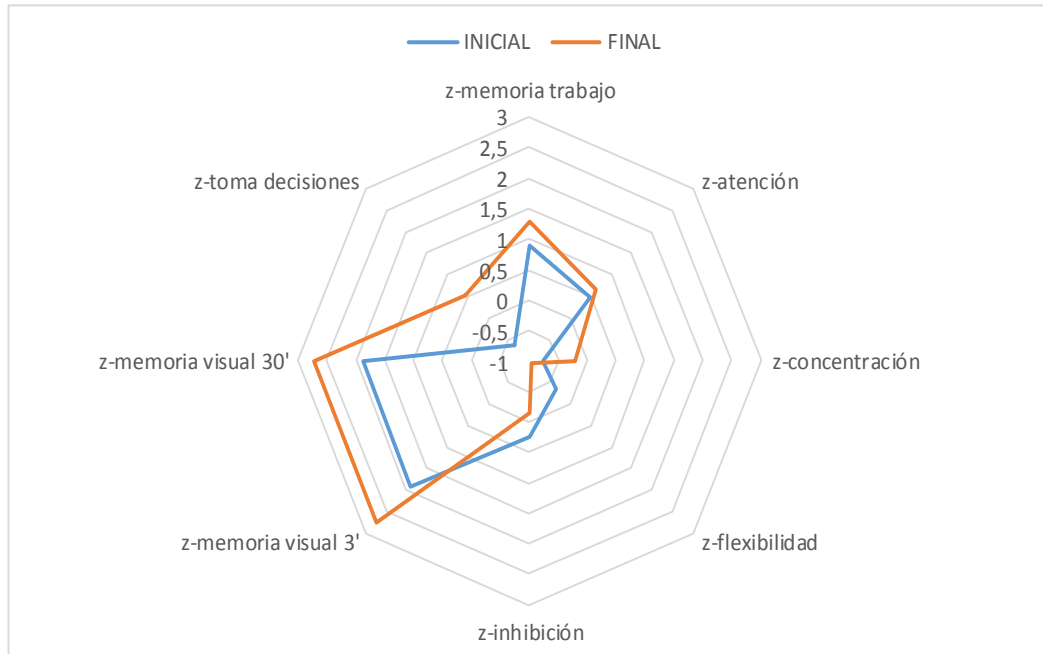


Figura 55. Representación global de la comparativa de las puntuaciones estandarizadas antes y después del tratamiento nutricional de las distintas funciones ejecutivas.

5.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

5.6.1. Características generales de la población

Para esta fase del proyecto seleccionamos a 96 sujetos, de los cuales el 74% (n=71) fueron mujeres. Al tratarse de un estudio llevado a cabo en un entorno universitario, el nivel de estudios más prevalente fue el de estudios superiores (62,7%). De 96 participantes en el estudio se procedió a la aleatorización para la asignación del grupo control (CONTROL) y del grupo sometido a terapia cognitiva (COGNITIVO).

Como la asignación fue completamente aleatoria con un ratio 1:1 obtuvimos dos grupos de 48 sujetos en cada uno.

Al final del estudio, 48 sujetos no consiguieron completar las 12 semanas de tratamiento. En el grupo COGNITIVO, observamos una tasa de abandono de 52,1%(n = 25), mientras que en grupo control, el abandono fue del 47,9% (n=23). Aun así, nuestros datos, indican que no existió relación entre el tratamiento al que fueron sometidos y la tasa de abandono ($\chi^2=0,167$ p=0,683).

En la siguiente tabla (Tabla 40) se muestran las características generales de la población de estudio.

Tabla 40. Características clínicas de la población estudiada (Fase 6)

	CONTROL (n=48)	COGNITIVO (n=48)	<i>p</i> (Student)
Edad (años)	46,3 ± 8,4	43,3 ± 10,1	0,236
IMC (kg/m ²)	31,24 ± 4,12	30,75 ± 3,35	0,577
Cintura (cm)	101,1 ± 11,4	100,9 ± 9,9	0,727
Grasa corporal (%)	37,29 ± 7,04	36,54 ± 6,03	0,713
TAS (mmHg)	129 ± 16	128 ± 14	0,876
TAD (mmHg)	79 ± 9	76 ± 9	0,421
Glucosa basal (mg/dl)	91,3 ± 10,7	93,9 ± 11,1	0,369
Triglicéridos (mg/dl)	104,9 ± 34,6	109,1 ± 28,6	0,249
HDL-c (mg/dl)	48,4 ± 22,9	49,9 ± 17,4	0,607

Media ± de. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Como vemos, las características antropométricas y clínicas fueron prácticamente similares en ambos grupos.

En función de las puntuaciones iniciales en las funciones ejecutivas (Tabla 41), constatamos que el grupo CONTROL tiene resultados ligeramente inferiores en las dimensiones estudiadas que los sujetos que componen el grupo COGNITIVO, salvo en la prueba que mide la atención selectiva, sin embargo estas diferencias no llegan a ser significativas.

Tabla 41. Valores iniciales de las funciones ejecutivas en función del grupo de estudio

	CONTROL (n=48)	COGNITIVO (n=48)	<i>P</i> (Student)
Memoria de trabajo			
Puntuación	10,48 ± 2,66	11,71 ± 2,39	0,073
Z-puntuación	0,63 ± 1,06	1,13 ± 0,95	0,073
Último ítem	4,19 ± 1,17	4,86 ± 0,86	0,014
Atención selectiva			
Efectividad total	367,62 ± 104,99	362,30 ± 85,54	0,936
Z-efectividad	0,09 ± 1,59	0,00 ± 1,30	0,936
Índice de concentración	143,86 ± 45,05	144,05 ± 32,61	0,935
Z-concentración	-0,76 ± 1,61	-0,75 ± 1,16	0,935
Inhibición y flexibilidad cognitiva			
Inhibición	16,54 ± 6,79	17,39 ± 5,51	0,764
Z-inhibición	0,17 ± 1,00	0,30 ± 0,81	0,760
Flexibilidad	26,17 ± 10,50	27,00 ± 9,56	0,793
Z-flexibilidad	-0,39 ± 1,23	-0,32 ± 1,10	0,744
Memoria visual			
Rey 3 minutos	23,07 ± 4,88	24,55 ± 5,39	0,358
Z-Rey 3 minutos	1,77 ± 0,94	2,05 ± 1,03	0,357
Rey 30 minutos	23,29 ± 4,11	23,93 ± 5,89	0,742
Z-Rey 30 minutos	1,79 ± 0,78	1,93 ± 1,11	0,697
Toma de decisiones			
IGT-Score	-1,50 ± 27,96	-4,00 ± 13,54	0,549
Z-Score	-0,57 ± 1,73	-0,73 ± 0,86	0,545
IGT-Reward	-396,25 ± 879,42	-410,71 ± 517,48	0,519
IGT-Time (minutos)	9,68 ± 12,20	5,79 ± 1,85	0,103

Media ± de. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.6.2. Eficacia del tratamiento cognitivo y de la pérdida de peso sobre las funciones ejecutivas

Al comparar las puntuaciones iniciales y finales de las funciones ejecutivas intragrupo, tanto del grupo CONTROL (Tabla 42) como del grupo COGNITIVO (Tabla 43), observamos como dichas puntuaciones han mejorado en ambos grupos debido a la reducción del IMC. Pero al hacer un análisis más exhaustivo, nos damos cuenta como el grupo sometido a un entrenamiento cognitivo mejora de manera estadísticamente significativa en todos los ítems medidos, en comparación con el grupo no sometido al entrenamiento cognitivo, donde la mejora producida solo ha alcanzado el nivel de significación estadística en la *atención selectiva*, en el *índice de concentración*, en la *flexibilidad cognitiva* y en la *memoria visual* tanto a los 3 minutos como a los 30 minutos.

Tabla 42. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones cognitivas estudiadas en el grupo CONTROL

	INICIAL	FINAL	Δ (Final-Inicial)	$p_{(pareada)}$
Memoria de trabajo				
Puntuación	10,48 ± 2,66	11,29 ± 2,60	0,81	0,087
Z-puntuación	0,63 ± 1,06	0,95 ± 1,03	0,32	0,087
Último ítem	4,19 ± 1,17	4,76 ± 1,00	0,57	0,069
Atención selectiva				
Efectividad total	367,62 ± 104,99	413,00 ± 111,06	45,38	<0,001
Z-efectividad	0,09 ± 1,59	0,77 ± 1,68	0,69	<0,001
Índice de concentración	143,86 ± 45,05	162,52 ± 58,06	18,67	0,003
Z-concentración	-0,76 ± 1,61	-0,09 ± 2,07	0,67	0,003
Inhibición y flexibilidad cognitiva				
Inhibición	16,54 ± 6,79	14,67 ± 6,80	-4,56	0,128
Z-inhibición	0,17 ± 1,00	-0,10 ± 1,00	-0,50	0,128
Flexibilidad	26,17 ± 10,50	21,61 ± 11,18	-1,87	0,007
Z-flexibilidad	-0,39 ± 1,23	-0,88 ± 1,29	-0,28	0,013
Memoria visual				
Rey 3 minutos	23,07 ± 4,88	27,38 ± 4,26	4,31	<0,001
Z-Rey 3 minutos	1,77 ± 0,94	2,60 ± 0,82	0,83	<0,001
Rey 30 minutos	23,29 ± 4,11	27,00 ± 4,72	3,71	<0,001
Z-Rey 30 minutos	1,79 ± 0,78	2,49 ± 0,91	0,70	<0,001
Toma de decisiones				
IGT-Score	-1,50 ± 27,96	12,00 ± 32,37	13,5	0,143

Z-Score	-0,57 ± 1,73	0,19 ± 2,04	0,76	0,175
IGT-Reward	-396,25 ± 879,42	-65,00 ± 1110,90	331,25	0,259
IGT-Time (minutos)	9,68 ± 12,20	6,84 ± 2,81	2,85	0,318

Media ± de. Δ : diferencia entre el valor final y el inicial. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Tabla 43. Valores iniciales y finales de las puntuaciones obtenidas en todas las dimensiones cognitivas estudiadas en el grupo COGNITIVO

	INICIAL	FINAL	Δ (Final-Inicial)	$p_{(pareada)}$
Memoria de trabajo				
Puntuación	11,71 ± 2,39	12,95 ± 2,48	1,23	0,005
Z-puntuación	1,13 ± 0,95	1,62 ± 0,99	0,49	0,005
Último ítem	4,86 ± 0,86	5,29 ± 0,90	0,43	0,009
Atención selectiva				
Efectividad total	362,30 ± 85,54	396,95 ± 94,20	34,65	0,005
Z-efectividad	0,00 ± 1,30	0,53 ± 1,43	0,53	0,005
Índice de concentración	144,05 ± 32,61	157,25 ± 43,67	12,20	0,040
Z-concentración	-0,75 ± 1,16	-0,31 ± 1,56	0,44	0,040
Inhibición y flexibilidad cognitiva				
Inhibición	17,39 ± 5,51	13,97 ± 5,93	-3,42	0,004
Z-inhibición	0,30 ± 0,81	-0,21 ± 0,88	-0,50	0,004
Flexibilidad	27,00 ± 9,56	21,25 ± 6,19	-5,75	<0,001
Z-flexibilidad	-0,32 ± 1,10	-0,98 ± 0,71	-0,66	<0,001
Memoria visual				
Rey 3 minutos	24,55 ± 5,39	28,91 ± 5,80	4,36	<0,001
Z-Rey 3 minutos	2,05 ± 1,03	2,89 ± 1,11	0,84	<0,001
Rey 30 minutos	23,93 ± 5,89	29,14 ± 5,52	5,21	<0,001
Z-Rey 30 minutos	1,93 ± 1,11	2,91 ± 1,04	0,98	<0,001
Toma de decisiones				
IGT-Score	-4,00 ± 13,54	21,52 ± 35,15	25,52	0,007
Z-Score	-0,73 ± 0,86	0,89 ± 2,22	1,62	0,007
IGT-Reward	-410,71 ± 517,48	259,52 ± 1124,65	670,24	0,015
IGT-Time (minutos)	5,79 ± 1,85	4,42 ± 3,78	-1,37	0,001

Media ± de. Δ : diferencia entre el valor final y el inicial. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Respecto la eficacia comparativa del tratamiento cognitivo (Tabla 44), observamos como la mejora producida en las funciones ejecutivas en el grupo COGNITIVO, ha sido mayor en todas las pruebas menos en la prueba que mide la *atención selectiva* y la *concentración*, aunque estas diferencias mencionadas, no han alcanzado el nivel de significación establecido.

Tabla 44. Eficacia comparativa del tratamiento sobre las funciones ejecutivas

	CONTROL	COGNITIVO	p (Student)
Memoria de trabajo			
Δ Puntuación	0,81 ± 2,06	1,24 ± 1,79	0,476
Δ Z-puntuación	0,32 ± 0,82	0,49 ± 0,71	0,476
Δ Último ítem	0,57 ± 1,36	0,43 ± 0,68	0,669
Atención selectiva			
Δ Efectividad total	45,38 ± 38,54	34,65 ± 48,39	0,436
Δ Z-efectividad	0,69 ± 0,58	0,53 ± 0,73	0,436
Δ Índice de concentración	18,67 ± 24,95	12,20 ± 24,79	0,410
Δ Z-concentración	0,67 ± 0,89	0,44 ± 0,89	0,410
Inhibición y flexibilidad cognitiva			
Δ Inhibición	-4,56 ± 6,93	-5,75 ± 6,13	0,336
Δ Z-inhibición	-0,50 ± 0,81	-0,66 ± 0,70	0,336
Δ Flexibilidad	-1,87 ± 5,40	-3,42 ± 4,84	0,560
Δ Z-flexibilidad	-0,28 ± 0,80	-0,50 ± 0,71	0,560
Memoria visual			
Δ Rey 3 minutos	4,31 ± 3,39	4,36 ± 4,11	0,968
Δ Z-Rey 3 minutos	0,83 ± 0,65	0,84 ± 0,79	0,968
Δ Rey 30 minutos	3,71 ± 3,38	5,21 ± 4,67	0,240
Δ Z-Rey 30 minutos	0,70 ± 0,65	0,98 ± 0,88	0,263
Toma de decisiones			
Δ IGT-Score	13,50 ± 39,46	25,52 ± 38,58	0,330
Δ Z-Score	0,76 ± 2,47	1,62 ± 2,44	0,266
Δ IGT-Reward	331,25 ± 1272,74	670,24 ± 1148,30	0,376
Δ IGT-Time (minutos)	-2,85 ± 1,24	-1,37 ± 1,70	0,592

Media ± de. Δ: diferencia ente el valor final y el inicial. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

5.6.3. Efecto del tratamiento cognitivo sobre la pérdida de peso

A continuación describimos la evolución de los parámetros antropométricos y clínicos producidos tanto en el grupo CONTROL (Tabla 45), como en el grupo COGNITIVO (Tabla 46).

Tabla 45. Cambios en los parámetros antropométricos y clínicos del grupo CONTROL tras el periodo de estudio

	INICIAL	FINAL	Δ (Final-Inicial)	p (pareada)
Peso (kg)	84,7 ± 12,9	77,7 ± 12,2	-7,0	<0,001
IMC (kg/m²)	31,24 ± 4,12	28,60 ± 3,83	-2,65	<0,001
Grasa corporal (%)	37,29 ± 7,04	33,75 ± 6,98	-3,55	<0,001
Cintura (cm)	101,1 ± 11,4	94,0 ± 10,3	-7,13	<0,001
TAS (mmHg)	129 ± 16	114 ± 14	-15	<0,001
TAD (mmHg)	79 ± 9	69 ± 10	-10	<0,001
Glucosa (mg/dl)	91,3 ± 10,7	87,3 ± 9,3	-4,1	0,287
Triglicéridos (mg/dl)	104,9 ± 34,6	75,8 ± 12,2	-29,1	0,004
HDL-c (mg/dl)	48,4 ± 22,9	55,1 ± 13,8	+6,7	0,185

Media ± de. Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t -pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

Tabla 46. Cambios en los parámetros antropométricos y clínicos del grupo COGNITIVO tras el periodo de estudio

	INICIAL	FINAL	Δ (Final-Inicial)	p (pareada)
Peso (kg)	83,1 ± 11,1	74,7 ± 8,8	-8,4	<0,001
IMC (kg/m²)	30,75 ± 3,35	27,65 ± 2,54	-3,10	<0,001
Grasa corporal (%)	36,54 ± 6,03	31,96 ± 5,71	-4,58	<0,001
Cintura (cm)	100,9 ± 9,9	90,7 ± 7,7	-10,2	<0,001
TAS (mmHg)	128 ± 14	120 ± 10	-8	0,016
TAD (mmHg)	76 ± 9	71 ± 8	-5	0,003
Glucosa (mg/dl)	93,9 ± 11,1	95,0 ± 8,0	+1,1	0,789
Triglicéridos (mg/dl)	109,1 ± 28,6	86,8 ± 21,7	-22,3	0,050
HDL-c (mg/dl)	49,9 ± 17,4	53,9 ± 13,1	+4,0	0,320

Media ± de. Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t -pareada. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

En la siguiente tabla (Tabla 47), describimos el efecto comparativo de los distintos tratamientos sobre la reducción de los parámetros antropométricos y clínicos.

Tabla 47. Eficacia comparativa del tratamiento cognitivo sobre los parámetros antropométricos y clínicos estudiados

	CONTROL	COGNITIVO	<i>p</i> (Student)
Δ Peso Corporal (kg)	-7,0 \pm 2,2	-8,4 \pm 2,9	0,076
Peso total perdido (%)	8,34 \pm 2,51	9,91 \pm 2,47	0,035
Δ IMC (kg/m ²)	-2,65 \pm 0,82	-3,10 \pm 1,03	0,102
Δ Cintura (cm)	-7,13 \pm 4,33	-10,2 \pm 3,20	0,009
Δ Grasa corporal (%)	-3,55 \pm 1,83	-4,58 \pm 1,86	0,062
Δ TAS (mmHg)	-15 \pm 18	-8 \pm 15	0,147
Δ TAD (mmHg)	-10 \pm 11	-5 \pm 7	0,146
Δ Glucosa (mg/dl)	-4,1 \pm 13	+1,1 \pm 14,2	0,360
Δ Triglicéridos (mg/dl)	-29,1 \pm 23,4	-22,3 \pm 37,0	0,879
Δ HDL-c (mg/dl)	+6,7 \pm 17,2	+4,0 \pm 13,8	0,675

Media \pm de. El %Peso total perdido se calculó con la siguiente fórmula (peso inicial-peso final/peso inicial*100). Δ : diferencia ente el valor final y el inicial. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. HDL-c: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t* de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$.

El tratamiento en el grupo COGNITIVO produjo un mayor aumento del % de peso total perdido y una mayor reducción del peso corporal, del IMC, del perímetro de la cintura y del % de grasa, aunque la significación estadística solo se alcanzó en el % del peso total perdido y en la reducción del perímetro de la cintura. Los parámetros clínicos, por el contrario, han mejorado más en el grupo CONTROL, pero no de forma significativa.

Para estudiar la evolución semanal de los pacientes a lo largo de las doce semanas de tratamiento, en función de la realización del tratamiento cognitivo realizamos un análisis de ANOVA de medidas repetidas usando la variable clínica de interés como factor intra-sujetos y si efectúan el tratamiento cognitivo o no, como factor inter-sujetos. En la figura 56 se observa una disminución progresiva del peso corporal en ambos grupos de tratamiento.

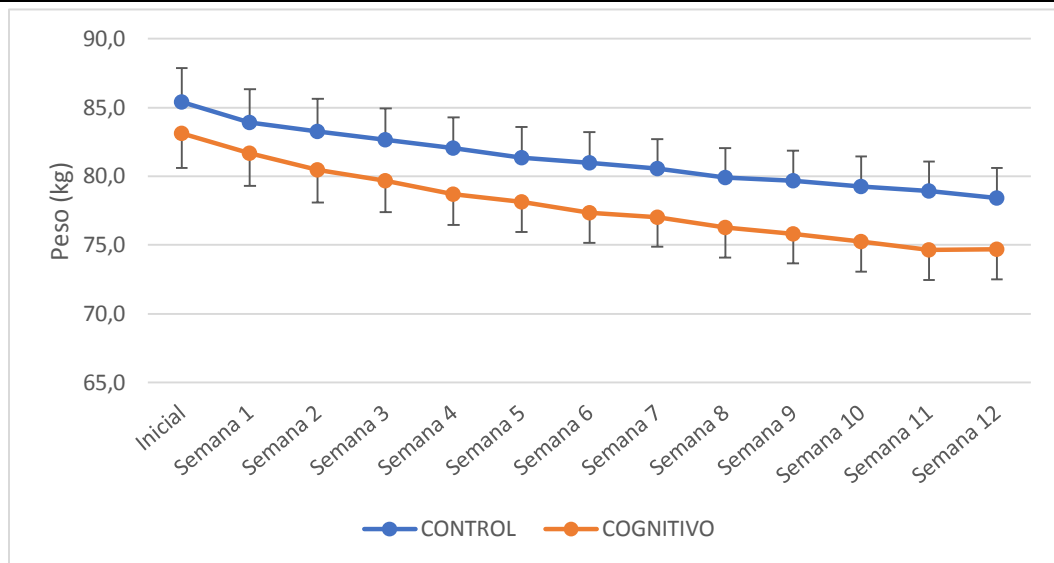


Figura 56. Evolución del peso semanal en función del tratamiento cognitivo

Pero este dato no permite comparar el porcentaje real de peso perdido de manera semanal, ya que no tiene en cuenta el peso inicial, por lo que realizamos el mismo análisis con esta variable, como se muestra en la siguiente figura 57.

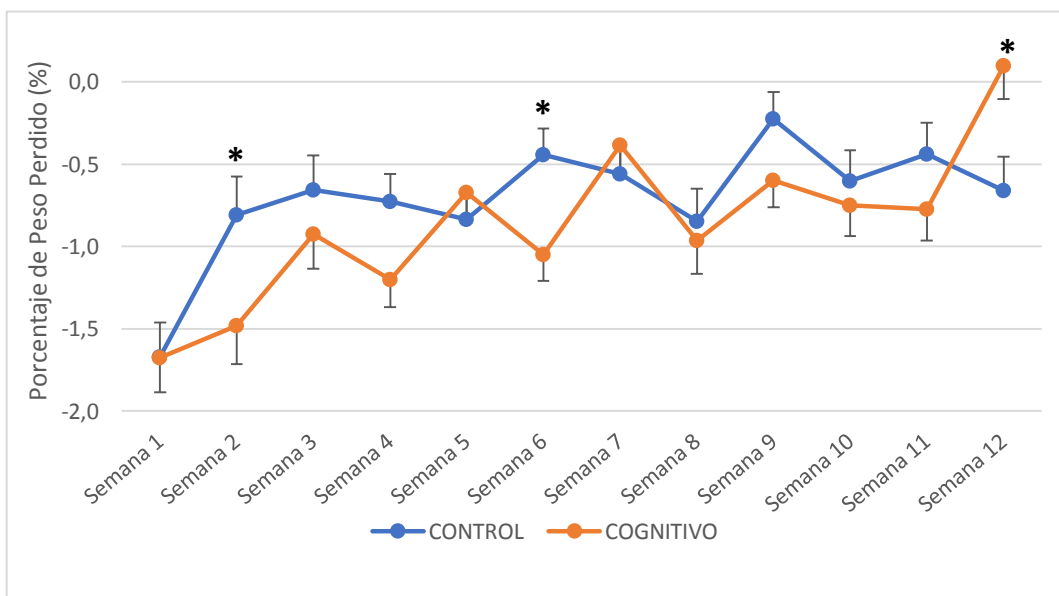


Figura 57. Evolución del porcentaje de peso perdido semanal en función del tratamiento cognitivo. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. * $p < 0,050$.

En general la pérdida de peso fue mayor en todas las semanas de tratamiento en el grupo COGNITIVO excepto en la semana 5, 7 y 12. Las mayores diferencias las observamos particularmente en las semanas 1 y 6 donde la pérdida de peso fue significativamente mayor en el grupo COGNITIVO.

De igual forma al analizar la variación del IMC a lo largo de las 12 semanas de tratamiento, como se muestra en la figura 58.

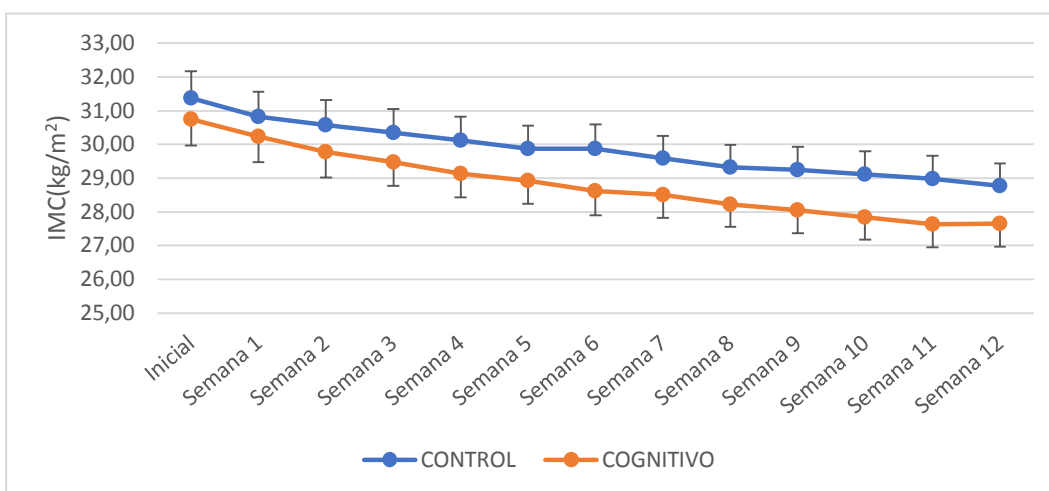


Figura 58. Evolución del IMC semanal en función del tratamiento cognitivo

De nuevo, consideramos más adecuado estudiar los cambios en el IMC semanales (Figura 59).

Cuando comparamos la eficacia del tratamiento cognitivo durante las primeras semanas, apreciamos como en el grupo COGNITIVO se produjo, en la semana 2 y 6, una reducción del IMC significativamente mayor que en el grupo CONTROL.

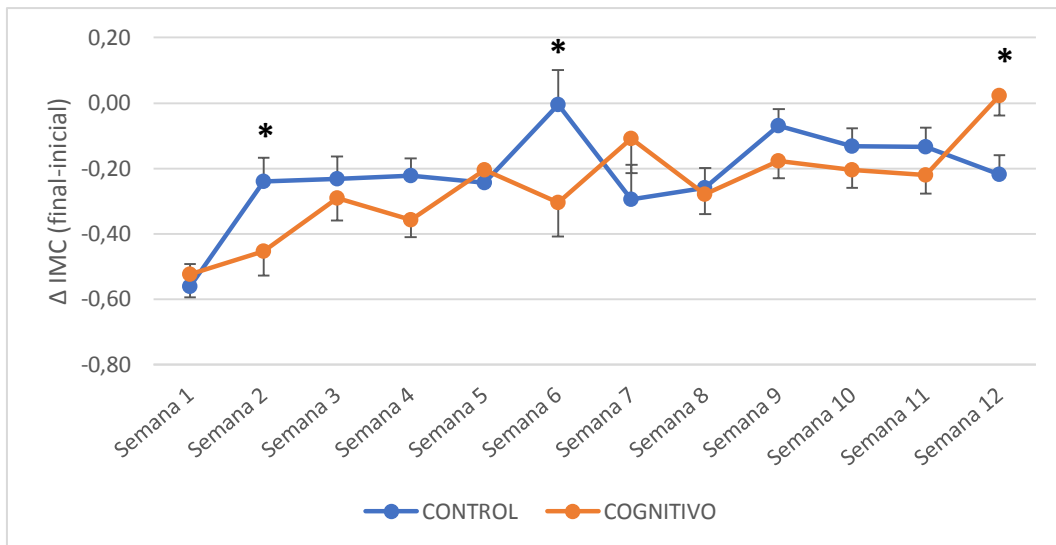


Figura 59. Evolución del incremento del IMC semanal en función del tratamiento cognitivo. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la *t*-Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0,050$. * $p < 0,050$.

5.6.4. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a los parámetros relacionados con la pérdida de peso

Nuestros datos indican que la terapia cognitiva parietal junto con la frontal ejercieron una mejora estadísticamente significativa de los parámetros de reducción de cintura ($p=0,017$) (Figura 60) y peso total perdido ($p=0,048$) (Figura 61). La tendencia fue similar respecto al IMC perdido ($p=0,141$) (Figura 62) y el % grasa total perdida ($p=0,170$) (Figura 63), pero en estos casos no se llegó al nivel de significación estadística.

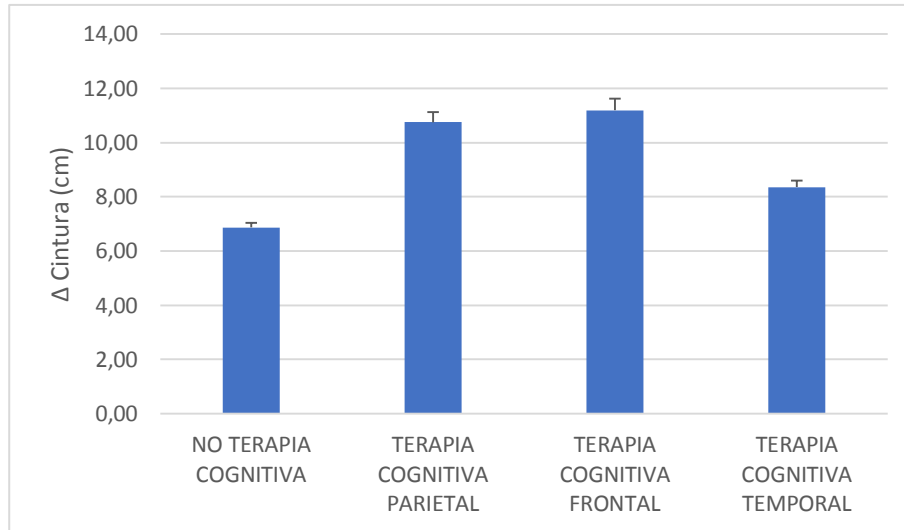


Figura 60. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del perímetro de la cintura

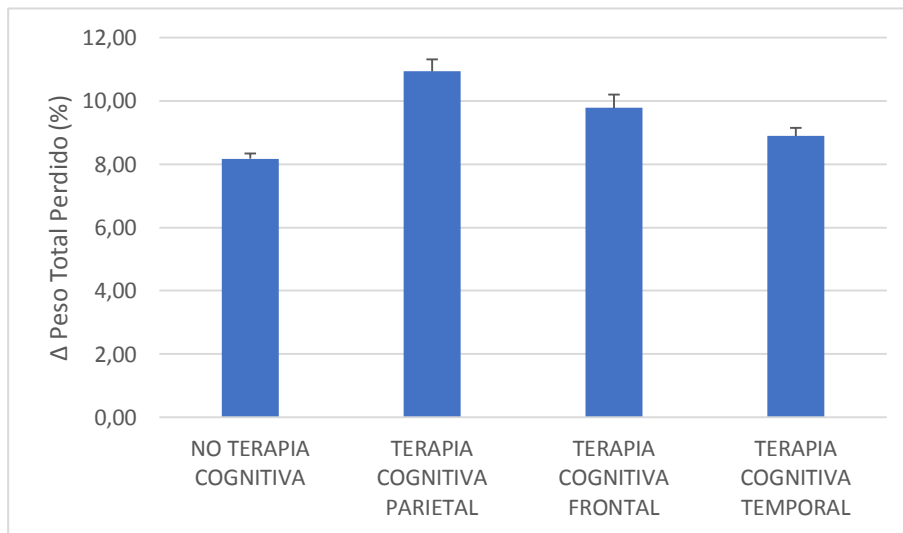


Figura 61. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del % total de peso perdido

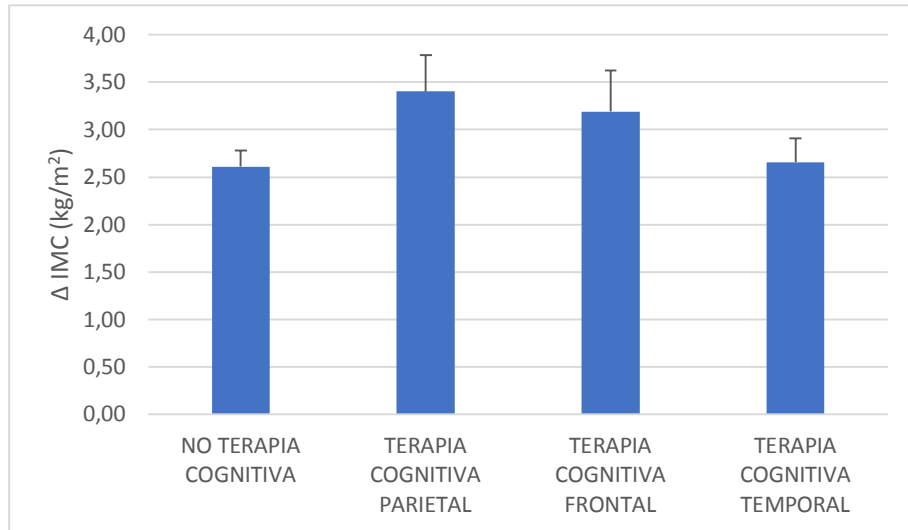


Figura 62. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del ICM

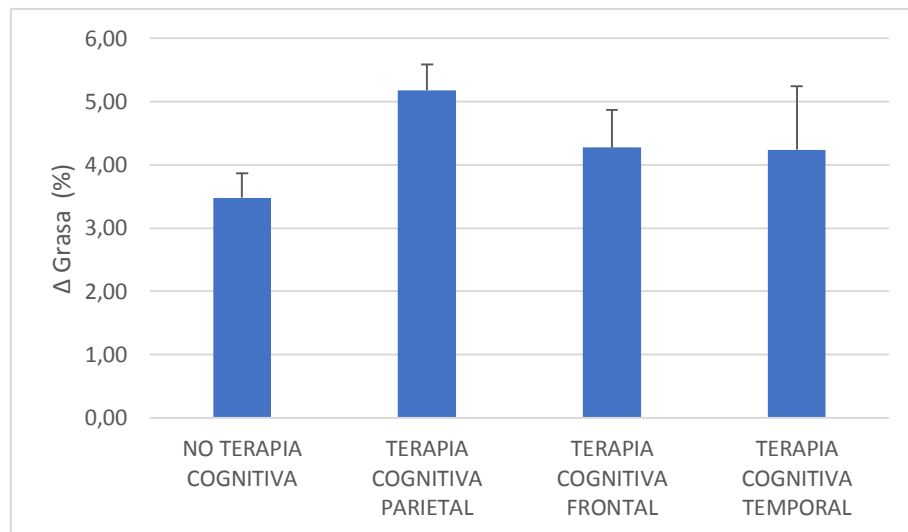


Figura 63. Análisis comparativo de los tratamientos cognitivos respecto a la reducción del % de grasa

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

6.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO

El presente trabajo se realizó con el objetivo de desarrollar una nueva herramienta para el análisis de variables subjetivas del apetito mediante la administración electrónica de una escala visual analógica (VAS), con un entorno gráfico amigable y fácil de usar y, lo más importante, una aplicación que podría ser capaz de medir las tasas de apetito del paciente sin someterse a observación directa de laboratorio.

El primer paso en el desarrollo de cualquier nueva metodología para obtener cualquier dato es medir su fiabilidad y validez. De esta manera, nuestros datos de correlación y especialmente los datos derivados de nuestro análisis de Bland & Altman nos permiten confirmar que los datos obtenidos a través de nuestra aplicación son al menos tan confiables como los datos obtenidos a través del método clásico de papel y lápiz.

Hoy en día, el estilo de vida moderno ha producido cambios drásticos en la forma en que comemos, lo que ha llevado a un aumento en el número de sujetos que sufren de sobrepeso u obesidad²¹⁷. Por esta razón, el sistema de regulación del apetito ha sido intensamente estudiado por la comunidad científica, y se han realizado grandes avances. Merece especial atención el papel de ciertas hormonas, incluyendo las responsables de las señales de hambre (como la ghrelina) y de las señales de saciedad (como CCK, GLP-1) originadas para el tracto gastrointestinal u otros efectores centrales como el neuropeptidérgico (NPY, AgRP), monoaminérgico (dopamina) y el sistema endocannabinoide²¹⁸, entre otros.

Al principio, podría parecer que medir estas hormonas sería suficiente para analizar el apetito de estos sujetos. Sin embargo, hemos sido capaces de demostrar recientemente un estado de resistencia hormonal de señales anorexigénicas en sujetos con sobrepeso/obesidad¹⁹⁴. Por lo tanto, un estudio ha

revelado que aunque los sujetos con un exceso de peso corporal tienen un nivel plasmático más alto de hormonas anorexigénicas, comen una mayor cantidad de alimentos y calorías¹⁹⁴. Dicha publicación refleja la dificultad de medir el apetito, ya que depende de numerosos factores, incluyendo factores fisiológicos, psicológicos, educativos e incluso sociales.

Tradicionalmente, la evaluación de estas variables subjetivas como el dolor o el apetito se ha realizado a través de VAS, y los datos se recogían de forma clásica con el uso de papel y lápiz (P-P)¹⁷⁹. Sin embargo, diversos autores han señalado previamente varios inconvenientes de esta metodología. Por ejemplo, la integridad de los datos no puede ser chequeada o verificada, los cuestionarios pueden ser mal etiquetados y la tabulación de datos es especialmente lenta^{178,179,219}. Pero en nuestra opinión, la desventaja más importante de la metodología P-P es que en estudios largos (que implican más de 24 horas) y/o en condiciones de vida libre, los sujetos olvidan a menudo completar los cuestionarios en ciertos momentos, lo que implica la falta de datos relevantes.

Para tratar de evitar estas desventajas, varios autores y especialmente el grupo de Blundell et al. han aportado grandes avances en el desarrollo de sistemas electrónicos de clasificación del apetito^{178,179}, pero para nuestro conocimiento, el mayor inconveniente de estas aplicaciones anteriores se basan en el hecho de que no son compatibles con los actuales teléfonos inteligentes. Por lo tanto, aunque estas aplicaciones son bastante precisas y fiables pueden tener una limitación que está relacionado con el hecho de que los sujetos en estudio deben permanecer en el laboratorio, o de lo contrario, tienen que llevar dispositivo externo (como un ordenador portátil) para obtener datos.

Si bien esta situación es bastante interesante y ha aportado una gran cantidad de bibliografía relevante sobre la regulación del apetito ^{220,221}, también podría ser interesante evaluar los ritmos de apetito en condiciones de vida libres, lo que puede reflejar de manera más realista la variación diaria del hambre y las sensaciones de saciedad de los sujetos evaluados. Este es un punto clave, ya que es tentador esperar que el conocimiento de los ritmos diarios de apetito de los sujetos, sobre todo de pacientes con sobrepeso y obesidad, nos permita diseñar mejores dietas hipocalóricas y aumentar la efectividad y adherencia del tratamiento hipocalórico para estos sujetos.

Por esta razón, Brunger et al. han desarrollado recientemente un sistema analógico visual de clasificación iPad para evaluar el apetito y la saciedad similar a la aplicación del presente estudio²²²; Sin embargo, el acceso a dispositivos iPad no es tan extendido como el uso de smartphones, por lo que en nuestra opinión, el desarrollo de nuestra aplicación puede ser mucho más accesible a la población en general.

Además, aunque el tamaño de la muestra podría parecer reducido, otros estudios anteriores como el realizado por Flint et al. han demostrado que un tamaño de muestra de $n=12$ es suficiente para detectar una diferencia intra-sujeto >10 mm, un criterio apropiado para detectar variaciones en las puntuaciones de apetito debido a problemas técnicos o diferencias fisiológicas²²³.

Nuestros datos tampoco mostraron diferencias entre el método P-P y nuestra aplicación de smartphone. Teniendo en cuenta que nuestra aplicación es fácilmente instalable en cualquier iOS o smartphone Android, es lógico esperar que los datos recopilados nos permitirá a nosotros y otros investigadores evaluar fácilmente las sensaciones de apetito del paciente.

6.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS

El presente estudio se realizó con el objetivo de analizar la posible relación entre la ingesta dietética y el cronotipo, es decir, la inclinación hacia la matutinidad o la vespertinidad y su interacción con la obesidad. En principio, sería lógico asumir que los sujetos vespertinos consumen una mayor cantidad de energía y nutrientes en la parte más tardía del día, mientras que los sujetos matutinos comen mayor cantidad de comida en la primera parte del día. Siguiendo nuestras observaciones, esta situación fue especialmente evidente en sujetos normopeso, mientras que la relación entre el cronotipo y el patrón dietético no se manifestó en los sujetos con sobrepeso/obesidad.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han sugerido una peor tendencia en los comportamientos dietéticos de los sujetos vespertinos, al menos en adolescentes jóvenes²²⁴. Sin embargo, con el fin de analizar con precisión los hábitos alimenticios, es necesario considerar el grado de obesidad de los pacientes. De hecho, en la presente fase del estudio, los sujetos vespertinos normopeso presentaron el patrón dietético más adecuado, aunque todavía este estaba lejos de las recomendaciones españolas.

Otros datos revelados por nuestras observaciones, lo cuales coincidían con otros estudios previos, se relacionan con la ingesta total de energía. Como se ha descrito anteriormente por Garaulet et al.²²⁵, no hubo diferencias en cuanto a la ingesta energética diaria entre los comedores tempranos y tardíos o, como en el presente estudio, entre los sujetos matutinos y vespertinos. Es interesante señalar que el grupo de matutino presentó una mayor ingesta de energía y macronutrientes en el desayuno en comparación con el grupo vespertino. Esta situación podría ser un punto clave ya que, como describen Leidy et al.²²⁶, los sujetos que comen una mayor cantidad de energía y, en particular, proteínas en el desayuno tienen un mejor control hormonal, neural y del apetito, sobre su regulación de la ingesta de alimentos.

El consumo de alcohol también parece estar relacionado con el cronotipo. De hecho, los sujetos matutinos con sobrepeso mostraron una mayor ingesta de alcohol que los sujetos con vespertinos con sobrepeso, especialmente en el almuerzo. Esta cuestión es bastante importante, ya que recientemente Rose et al.

sugirió que, aunque el alcohol no puede aumentar el consumo de alimentos por sí mismo, puede interrumpir las señales de apetito, lo que resulta en alteraciones en la regulación de la ingesta de alimentos²²⁷.

Otros datos del anterior artículo incluyeron el consumo escaso fuera de las tres comidas principales en el grupo matutino, mientras que los sujetos vespertinos mostraron una ingesta más adecuada en estas comidas. De hecho, una mayor ingesta energética entre comidas (media mañana, merienda) se ha asociado con una menor ingesta de energía diaria, un mejor control glucémico y una regulación del apetito más efectiva, lo que refuerza la importancia de dividir el consumo diario de energía tanto como sea posible^{215,228}.

Ni los sujetos matutinos ni vespertinos siguieron unos patrones dietéticos adecuados. Sin embargo, los sujetos vespertinos mostraron un deterioro del control metabólico en comparación con el grupo matutino, especialmente con respecto a los triglicéridos plasmáticos, glucemia en ayunas y valores de HDL-c, situación que ha sido descrita por Reutrakul et al.²²⁹. Esta cuestión podría estar asociada con un deterioro en el control metabólico circadiano, ya que el momento de la ingesta de alimentos, podría ser más relevante que la ingesta total de energía en la regulación de los procesos circadianos de la fisiología de la grasa, como describió Garaulet et al.²²⁵. Por lo tanto, aunque ambos grupos de cronotipos tuvieron una ingesta diaria de energía similar, el aumento del consumo de energía en el desayuno y la reducción del consumo de energía durante la cena en el grupo matutino ejercieron un rol protector contra el deterioro metabólico, confirmando el papel del desayuno en la prevención de alteraciones metabólicas^{226,230}.

En conjunto, tanto el cronotipo como la obesidad parecen influir en los patrones dietéticos. De hecho, se observó una interacción significativa entre estas variables, especialmente en el porcentaje de energía y macronutrientes consumidos durante la cena, situación que se mantuvo con respecto a las diferentes familias de ácidos grasos. Curiosamente, en el grupo normopeso, los sujetos vespertinos consumieron más energía y macronutrientes que los sujetos matutinos en esta comida, como se esperaba. Por el contrario, cuando se analizaron los datos relativos a los pacientes con sobrepeso/obesidad, la situación fue exactamente la contraria.

Se podría plantear la hipótesis de que este aumento de la ingesta durante la noche en los individuos matutinos con sobrepeso/obesidad podría deberse a una alteración en los sistemas que regulan el control del apetito. De hecho, es bien sabido que los ritmos de síntesis de leptina están deteriorados en pacientes con obesidad²³¹. Además tal y como hemos puesto de manifiesto en el presente trabajo, pudimos demostrar un deterioro de los ritmos diarios de GLP-1 en paralelo con la progresión del peso corporal¹⁹⁴. Por lo tanto, es tentador especular que mientras el sujeto está ganando peso, se produce un desequilibrio entre los sistemas fisiológicos que regulan los ritmos biológicos y el control del apetito. Esto, a su vez, se manifiesta por un trastorno metabólico.

Los diferentes patrones dietéticos entre los grupos según cronotipo se observaron no sólo en la ingesta de nutrientes, sino también en las preferencias alimentarias. En base a nuestros datos, los sujetos matutinos comieron una mayor cantidad de fruta, especialmente cítricos, en el desayuno. Por el contrario, los sujetos vespertinos mostraron una mayor preferencia por los productos cárnicos, el consumo de alcohol y las bebidas azucaradas. En la bibliografía revisada, encontramos pocos datos sobre las preferencias alimentarias según el cronotipo. Por ejemplo, Arora et al. manifestó que los sujetos vespertinos mostraban una ingesta diaria insuficiente de frutas y hortalizas en comparación con los sujetos matutinos¹⁶⁸, lo que confirma nuestras observaciones. De forma similar, Kanerva et al., también observó una mayor ingesta de refrescos en los sujetos vespertinos²³². Después de considerar nuestros datos y los de trabajos previos, parece claro que los sujetos vespertinos tienen un patrón de ingesta de alimentos alterado en comparación con los sujetos matutinos, a pesar de que el consumo de energía similar en ambos grupos.

Por otro lado, el momento de la ingesta de alimentos se ha asociado con la efectividad de los tratamientos para la pérdida de peso²²⁵. Para confirmar esta hipótesis, se analizó también la asociación entre pérdida de peso corporal y el cronotipo. Nuestros datos confirmaron una mayor pérdida de peso corporal y de IMC en los sujetos matutinos, lo que corresponde con los resultados de estudios previos²²⁵. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio.

Con la falta de recomendaciones dietéticas específicas en función del cronotipo, las dietas bajas en calorías del presente estudio fueron diseñadas

siguiendo las recomendaciones de SEEDO²⁷, independientemente del cronotipo. En consecuencia, el contenido de nutrientes y alimentos de las diferentes dietas fueron similares en todos los sujetos estudiados, lo que podría explicar la falta de diferencias estadísticas en cuanto a la efectividad de la pérdida de peso. De lo contrario, como sugiere Ross et al., el cronotipo podría estar asociado con el mantenimiento de la pérdida de peso, en lugar de la propia pérdida de peso²³³. Una evaluación a largo plazo de los sujetos estudiados podría arrojar alguna luz sobre este tema.

6.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO

La presente fase trabajo se realizó principalmente con el objetivo de comparar la síntesis diurna del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) entre sujetos con normopeso y sobrepeso/obesidad. En este sentido, nuestros datos reflejaron efectivamente un marcado ritmo diurno de los niveles plasmáticos de GLP-1 en sujetos normopeso, pero este ritmo estaba ausente en los otros grupos.

Curiosamente, nuestros datos mostraron que en ayunas (08:00h), los pacientes con sobrepeso/obesidad tenían valores basales de GLP-1 más altos que los sujetos con peso normal. Esta observación contradice varios estudios previos que no han mostrado diferencias significativas en los niveles basales de GLP-1 dependiendo del grado de obesidad²³⁴. De otra manera, la observación más común de estos autores es una respuesta postprandial atenuada de la síntesis de GLP-1 en sujetos obesos, como sucede en el presente estudio. Al principio, puede parecer contradictorio que los niveles basales de GLP-1, una hormona anorexigénica, fueran mayores en sujetos con sobrepeso/obesidad que en los sujetos delgados, aunque una posible explicación sería proporcionada por el estudio anterior realizado por Yamaoka-Tojo et al., donde pusieron de manifiesto una asociación entre niveles elevados de GLP-1 circulante y diversos factores de riesgo que conllevan al síndrome metabólico (SMet)²³⁵.

En el presente estudio, aunque los sujetos con sobrepeso/obesidad no fueron diagnosticados de diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular, mostraron un alto deterioro metabólico (como se reflejó en la alta prevalencia de SMet), lo que puede explicar, al menos en parte, porqué los sujetos con sobrepeso/obesidad evaluados tenían valores basales más altos de GLP-1 en plasma que nuestros sujetos delgados.

Por otro lado, un estudio previo de Carr et al., no ha mostrado diferencias significativas en los niveles basales de GLP-1 dependiendo del grado de obesidad²³⁴. Al parecer, teniendo en cuenta nuestros datos y los de otros autores, los niveles plasmáticos de GLP-1 están fuertemente influenciados por el estado metabólico del paciente y deben tenerse en cuenta cuestiones como el grado de obesidad, la presencia de SMet y otros parámetros como la edad, para interpretar correctamente el papel fisiológico de GLP-1 circulante.

Centrándonos en el patrón de síntesis de los sujetos delgados, el punto de síntesis más alto ocurrió justo después de la comida principal (que contribuyó alrededor del 35% de las calorías diarias), lo cual coincide con la función anorexigénica de esta hormona. Por el contrario, la producción de GLP-1 fue más reducida después de la cena (25% de la energía diaria), lo que podría estar asociado con la disminución de la sensibilidad a la insulina que ocurre fisiológicamente en cualquier sujeto²³⁶.

Las principales diferencias en la síntesis de GLP-1 se observaron a las 08:00h, 12:00h y 20:00h, que corresponde a los tiempos de ayuno y antes del almuerzo y la cena, es decir, con la concentración más baja de nutrientes en el estómago. Si consideramos que el GLP-1 es una hormona precisamente secretada como resultado de la presencia de nutrientes en el estómago o en las primeras porciones del intestino delgado, que actúan a través de las vías nerviosas vagales estimulando a las células L a secretar GLP-1²³⁷, es factible suponer que los sujetos con sobrepeso y obesidad tienen una respuesta alterada a la presencia de nutrientes o una comunicación vagal aferente defectuosa desde el estómago al intestino delgado medio. Para reforzar esta idea, un informe de Meyer-Gerspach et al., ha mostrado un retraso del vaciamiento gástrico en sujetos obesos después de una comida sólida o líquida estandarizada, lo que se reflejó en una reducción de la síntesis post-pandrial de GLP-1²³⁸.

Aunque hay abundante información sobre la síntesis de GLP-1 en la literatura revisada, la mayoría de los trabajos anteriores revisados se refieren al efecto, que ejercen sobre esta a corto o medio plazo, varios nutrientes²³⁹ o al efecto de la pérdida importante de peso después de procedimientos quirúrgicos como el bypass gástrico²⁴⁰, pero a nuestro parecer, este es el primer estudio que describe las tasas de síntesis de GLP-1 después de una pérdida de peso moderada por un tratamiento dietético equilibrado en sujetos con sobrepeso/obesidad moderada.

Los ritmos de GLP-1 fueron mucho más atenuados en sujetos con sobrepeso, y especialmente en aquellos con obesidad. Concretamente, los primeros mostraron valores más altos a las 08:00h (situación basal), mientras que los segundos mostraron poca variación en la concentración plasmática a lo largo del día, dificultando la interpretación fisiológica de los resultados obtenidos. No obstante, la significación estadística se perdió después del ajuste por edad y

SMet, lo que sugiere, como se mencionó anteriormente, que estas variables son de gran relevancia con respecto a la síntesis de GLP-1. Sin embargo, podemos deducir una disminución progresiva en la tasa de síntesis a medida que aumenta la acumulación de grasa corporal, situación que se podría asociar a una especie de resistencia a la hormona GLP-1.

La interrupción de los ritmos circadianos se ha descrito claramente para otras hormonas implicadas en la regulación del apetito y el peso corporal, como el cortisol²⁴¹ o la leptina²⁴². La obesidad en los seres humanos suele estar asociada con altos niveles circulantes de cortisol y leptina, que provocan un estado de resistencia al cortisol y a la leptina. Sin embargo, tal vez, el hecho más importante a este respecto es que los sujetos con una tasa de síntesis alterada de estas hormonas tienen, a su vez, un estado metabólico alterado, como un aumento de la actividad nerviosa simpática, una disminución de la sensibilidad a la insulina y un aumento de la acumulación de grasa²⁴³⁻²⁴⁵. En conjunto, la resistencia a las hormonas relacionadas con el apetito conduce al desarrollo de la obesidad y de las alteraciones relacionadas, a las que podría estar contribuyendo el estado de resistencia a la GLP-1 de nuestros pacientes.

La siguiente pregunta sería evaluar si la pérdida de peso es capaz de restaurar los niveles "normales" de estas hormonas. En la presente fase del estudio, una intervención dietética de 3 meses no cambió significativamente el ritmo diurno de la síntesis de GLP-1. Varias hipótesis surgen de estos datos: por un lado, para observar cambios significativos, puede ser necesaria una mayor o más rápida pérdida de peso corporal. Por otro lado, los pacientes con obesidad pueden necesitar un período de tiempo más largo para manifestar un cambio fisiológico hacia la normalización de los ritmos biológicos.

Una vez más, los estudios relacionados con el bypass gástrico han proporcionado información al respecto. En el trabajo realizado por Sumithran et al.²⁴⁶, observaron que 10 semanas después de la intervención (pérdida de peso media de 13kg), los niveles plasmáticos de GLP-1 permanecieron sin cambios y sólo después de 62 semanas (pérdida de peso media de 62kg) los niveles de GLP-1 disminuyeron ligeramente. En contraste, otras hormonas gastrointestinales como la ghrelina y el péptido YY, parecen ser más sensibles a la pérdida de peso, ya que cambiaron significativamente en las primeras 10 semanas. Por lo tanto, basándonos en los datos de Sumithran et al., y en los

obtenidos en el presente trabajo, la hormona GLP-1 parece ser particularmente resistente a cambios en el peso corporal. Así, el deterioro de la tasa de síntesis diurna observada en nuestros sujetos obesos podría deberse a cambios fisiológicos y metabólicos independientes del peso corporal, lo que puede estar relacionado con el desarrollo de alteraciones en las señales reguladoras que modulan la ingesta de alimentos. Además, la ausencia de la variación circadiana en los sujetos con sobrepeso, y particularmente en los sujetos obesos, puede deberse a la presencia prolongada de nutrientes en el tracto gastrointestinal con alteraciones en el vaciado gástrico (en comparación a sujetos delgados).

Contrariamente a nuestras observaciones y las de Sumithran et al., otros autores^{240,247,248} han demostrado una rápida restauración de los niveles circadianos de GLP-1 después de la cirugía bariátrica. En la misma línea, Adam et al., ha observado concentraciones significativamente más bajas de GLP-1 después de 6 semanas de una intervención dietética muy baja en calorías²⁴⁹, lo que sugiere en su conjunto que la pérdida rápida de peso corporal tiene un mayor impacto en los niveles plasmáticos diurnos de GLP-1, que las pérdidas moderadas, como en nuestro estudio. Para confirmar el efecto de la pérdida de peso en el control neuroendocrino de la ingesta de alimentos, y concretamente en la hormona GLP-1, se necesitan más estudios con un mayor tamaño de muestra y un tiempo de duración más prolongado.

Además, los datos del presente estudio pueden ayudar, al menos en parte, a explicar el fracaso del tratamiento dietético en pacientes obesos. Es decir, en nuestra opinión, cuando un paciente pierde peso, el sistema neurohormonal de control de la ingesta de alimentos no cambia lo suficiente para adaptar la ingesta al nuevo peso corporal. En este sentido, el uso de análogos de la hormona GLP-1 podría mejorar no sólo las alteraciones relacionadas con la obesidad, sino también prevenir la recuperación de peso.

6.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

Existen numerosas evidencias que han demostrado la influencia de los ritmos circadianos sobre el desarrollo de sobrepeso y obesidad²⁵⁰. Nosotros mismos hemos sido capaces en las fases anteriores de demostrar una interacción entre el cronotipo del paciente y los hábitos alimentarios, tanto en relación con el momento de ingesta como con el tipo de alimento ingerido²⁵¹.

Ciertos autores hablan de la importancia del momento de la ingesta, en el sentido del contenido calórico ingerido por la mañana o por la tarde en el desarrollo de la obesidad²⁵².

Así, en general, los estudios parecen confirmar que una mayor ingesta de calorías y nutrientes en el desayuno se asocia con una menor probabilidad de desarrollar obesidad, es decir, ingerir un desayuno rico en energía y nutrientes confiere una protección frente a la obesidad²⁵³.

Teniendo en cuenta que los hábitos alimentarios están influenciados por el cronotipo, en esta fase nos planteamos la hipótesis de que una dieta con una distribución calórica ajustada al cronotipo del paciente podría favorecer la pérdida de peso frente a la dieta hipocalórica con una distribución calórica convencional, sin tener en cuenta los ritmos circadianos del paciente, que es la intervención terapéutica habitual.

Atendiendo a los datos obtenidos, podemos afirmar que, al menos en lo que a los parámetros antropométricos se refiere, una dieta ajustada al cronotipo es más eficaz para la reducción del sobrepeso que una dieta hipocalórica convencional, ya que la disminución del porcentaje de peso total perdido así como la reducción del IMC fue significativamente mayor en el grupo CRONO. En cualquier caso, el grupo CONTROL también disminuyó los valores de estos parámetros, aunque en menor medida.

Un dato a tener en consideración es que ambos tratamientos consiguieron una pérdida regular de peso de forma semanal, tal y como muestra nuestro análisis de medidas repetidas, no obstante es importante destacar que la efectividad de la dieta en el grupo CRONO fue significativamente mayor que la dieta del grupo CONTROL pero sobre todo durante las 6 primeras semanas de tratamiento. Esto indica que al principio del tratamiento, la dieta ajustada al

cronotipo provoca un mayor gasto energético que la dieta convencional, probablemente debido a que la ingesta calórica se sincroniza con su metabolismo marcado por su cronotipo, un efecto que a las 6 semanas parece atenuarse.

En la actualidad, existe cierta controversia en cuanto a la relación entre el momento de la ingesta y la obesidad. Al parecer, los sujetos con un cronotipo vespertino presentan un peor patrón alimentario²²⁴, por lo que quisimos evaluar si dentro del grupo CRONO, la pérdida de peso fue mayor en uno u otro cronotipo. No obstante, nuestros datos indican que la mejora fue similar tanto en los sujetos matutinos como vespertinos.

Arora y Taheri han mostrado una mayor ingesta calórica y una ingesta inadecuada de frutas y verduras en los sujetos vespertinos¹⁶⁸, mientras que Kanerva et al. han descrito un mayor consumo de bebidas azucaradas²³². Por tanto, teniendo en cuenta que nuestro tratamiento dietético estaba basado en unos hábitos dietéticos saludables, con un elevado consumo de frutas y verduras, es lógico pensar que los sujetos vespertinos hayan mejorado su patrón alimentario del mismo modo que los sujetos matutinos, lo que puede justificar la ausencia de diferencias descritas en los estudios previos.

Las diferencias en cuanto a la efectividad sobre los parámetros clínicos no fue tan evidente, ya que ambos grupos mejoraron de forma similar. En este sentido, la glucosa, los triglicéridos y el HDL-c tuvieron una mejora en ambos grupos, posiblemente debido a la composición de la dieta al que fueron sometidos, siendo en ambos casos una dieta mediterránea. Esta se caracteriza por el elevado consumo de grasas (principalmente en forma de aceite de oliva), elevado consumo de cereales no refinados, frutas, verduras, frutos secos, consumo moderado de pescado, carne blanca, vino y lácteos (preferiblemente desnatados) y consumo bajo de carne roja. Además, esta dieta se asocia al ejercicio físico y la sociabilidad²⁵⁴.

Un aspecto importante de esta intervención se refiere a su papel, no sólo en algunos parámetros en concreto, sino a las situaciones multifactoriales como el riesgo cardiovascular o el síndrome metabólico. En este sentido, de nuevo ambas intervenciones dietéticas mejoraron de forma significativa esta situación. Aunque no hubo diferencias en cuanto a la eficacia de ambos tratamientos, si es verdad que el riesgo cardiovascular disminuyó de forma más pronunciada en el grupo CRONO, a pesar de que inicialmente el riesgo en este grupo fue menor.

De nuevo, esto puede deberse a que la ingesta se ajusta al metabolismo que viene marcado por el cronotipo del paciente. Y es que alejarse del ritmo biológico, un proceso que se conoce como cronodisrupción, tiene graves consecuencias metabólicas, como por ejemplo se observa en trabajadores a turnos o en sujetos con jet-lag, en los que la frecuencia de efectos cardiovasculares adversos es mucho mayor que en la población general²⁵⁵.

Por tanto, podemos suponer que un sujeto que no sigue una dieta ajustada a su cronotipo sufre una cronodisrupción metabólica que afecta a los parámetros asociados al riesgo cardiovascular. Teniendo en cuenta que además de la luz, el siguiente factor más importante para regular los ritmos biológicos es la alimentación²⁵⁰, podemos suponer que mediante nuestra intervención somos capaces de restaurar los ritmos metabólicos del paciente.

No sólo la ingesta calórica, sino que los nutrientes también pueden jugar un papel clave. En el presente estudio, se recomendó encarecidamente el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3, uno de los factores cardioprotectores que incluye la dieta mediterránea, que según la Sociedad Española de Cardiología (SEC) ayuda a reducir los niveles de triglicéridos y LDL-c y contienen propiedades antitrombóticas, antiarrítmicas y antiinflamatorias que contribuyen a la mejora de la salud cardiovascular^{256,257}.

Numerosos estudios avalan esta recomendación. Así, el estudio DART (Diet and Reinfarction Trial), en el que se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular en aquellos que consumían 300gr de pescado azul semanal o suplementos de aceite de pescado en una cantidad equivalente. Otro ensayo clínico (PREDIMED), probó que la dieta mediterránea, además de reducir la presión arterial en hipertensos, reducía la incidencia del síndrome metabólico. Otros estudios como el Lyon Diet Heart Study, llevado a cabo por la American Heart Association, concluyó que la dieta mediterránea reducía la tasa de recurrencias tras un infarto de miocardio del 50% al 70%²⁵⁸⁻²⁶⁰.

Debido al enorme auge de la prevalencia de obesidad, hoy en día nos enfrentamos a una diversidad de “dietas milagro”, como la Dieta Dukan, Dieta Atkins, etc., que se caracterizan por una ingesta muy reducida de calorías que se traduce en un aumento de masa grasa y pérdida de la muscular, así como un déficit nutricional importante. En general, estas dietas prometen una pérdida rápida de peso (más de 5kg a la semana) junto con una restricción calórica muy

importante. Además, la baja ingesta de calorías provoca una situación similar al ayuno, induce al organismo a realizar cambios metabólicos radicales, compensando la falta de energía con el aumento del metabolismo proteico, originando pérdida de masa muscular y formación de cuerpos cetónicos, por lo que con frecuencia se produce una cetoacidosis secundaria a la baja ingesta de carbohidratos y elevado contenido en proteínas²⁶¹⁻²⁶³.

Por otro lado, estas dietas “milagro” se asocian al denominado “efecto rebote”, una recuperación del peso inicial (mayoritariamente producido por un aumento del tejido graso) tras abandonar el régimen, debido a la activación de mecanismos neuroendocrinos que incrementan el apetito y conserva energía frente a una futura situación de ayuno²⁶⁴⁻²⁶⁶.

Aunque las comentaremos posteriormente en su propio apartado, nos gustaría comentar algunas limitaciones de esta fase del estudio. Por un lado, la duración del tratamiento fue sólo de 3 meses, por lo que puede ser que la mejora significativa que observamos en los parámetros antropométricos en el grupo CRONO también se pueda observar en los parámetros clínicos, pero a más largo plazo. A este respecto existe una gran controversia, ya que ciertos estudios describen que un periodo de 3 meses es suficiente para mejorar significativa estos parámetros, sin embargo otros estudios hablan de periodos de tiempo mayores (hasta 5 años)^{254,267}.

Además, en el estudio se cuenta con un porcentaje de abandono de más del 50%, posiblemente asociado a la falta de motivación por parte del paciente, la requerida presencialidad semanal u otro tipo de asuntos personales. En cualquier caso, la tasa de abandono fue similar en ambos grupos y también similar a fases previas de este estudio, y fue menor que la descrita en artículos previos²⁶⁸⁻²⁷⁰ e incluso en manuales para el tratamiento de la obesidad²⁷¹.

6.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Al intentar comprender las distintas causas que conllevan al desarrollo de la obesidad, son crecientes los estudios que tratan de aportar evidencias sobre la relación existente entre la función cognitiva y el grado de obesidad. Muchos de estos estudios muestran una clara relación entre un deterioro ejecutivo o déficit en el funcionamiento de las funciones ejecutivas y la obesidad^{91,272}.

La evidencia revisada sugiere que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de déficits neurocognitivos, incluyendo el mal desempeño en pruebas de funcionamiento cognitivo general y funcionamiento ejecutivo en particular^{129,273}. Además dicha relación parece evidente con independencia del parámetro utilizado para medir la obesidad⁹⁶, es decir estudios como el de Jeong et al., muestran que no sólo existe una relación con el IMC, sino que aquellos sujetos con mayor circunferencia abdominal tenían también un peor rendimiento cognitivo²⁷⁴.

Estas observaciones no se limitan sólo a aspectos funcionales. Incluso los hallazgos de un estudio realizado por tomografía de emisión de positrones (PET-TAC) demuestran una asociación significativa entre IMC y la actividad metabólica reducida en el área prefrontal dorsolateral²⁷⁵, siendo en la porción dorsal de esta área la que se encuentra estrechamente relacionada con los procesos que en su mayoría se consideran funciones ejecutivas²⁷⁶, lo que indica una alteración anatómica-funcional de ciertas áreas del cerebro como consecuencia del exceso de grasa corporal. De hecho un estudio publicado en 2017, afirma por primera vez en los seres humanos, que los efectos beneficiosos de la restricción calórica sobre la estructura y la función cerebral, se deben a la pérdida de peso²⁷⁷.

Por ello, en el presente trabajo quisimos evaluar la influencia de la pérdida de peso sobre una posible mejora de las funciones ejecutivas. Previamente, analizamos la existencia de algún déficit de las funciones ejecutivas en los sujetos con sobrepeso/obesidad en comparación con los sujetos con normopeso.

Al analizar cada una de las funciones ejecutivas de forma independiente, en primer lugar, en relación a la memoria de trabajo, aunque los sujetos normopeso obtuvieron una mejor puntuación, no alcanzó el nivel de significación estadística. Estudios previos como el de Verdejo-García et al., coinciden con

nuestras observaciones respecto a la memoria de trabajo, ya que en dicho estudio, el rendimiento de esta prueba (letras y números) no difirió entre el grupo sobrepeso respecto al grupo control, aunque dicho estudio se llevó a cabo con sujetos adolescentes²⁷⁸.

El estudio realizado por Gunstad et al., mostró que el IMC se correlacionó significativamente con medidas neuropsicológicas de la flexibilidad cognitiva y la inhibición de la respuesta²⁷⁹. Al igual que en el presente estudio, el trabajo de Gunstad et al., coincide en que la inhibición y la flexibilidad cognitiva parece ser mejor en el grupo normopeso que en el grupo sobrepeso/obesidad, aunque en este punto no se alcanzó tampoco el nivel de significación estadística.

Respecto a la prueba d2, nuestros datos coinciden con un estudio realizado por Kittel et al., donde concluye que el grupo con sujetos obesos alcanzó un rendimiento menor en la puntuación de concentración respecto al grupo normopeso, pero que sin embargo, las diferencias entre los grupos desaparecieron después de controlar el nivel de educación²⁸⁰. En nuestro caso, estas diferencias se mantuvieron incluso después de ajustar para la edad y el nivel de educación, lo que confirma, al parecer una mayor concentración y atención selectiva en los sujetos con normopeso.

Atendiendo a la memoria visual encontramos la mayor similitud entre ambos grupos. Un estudio anterior realizado en pacientes con obesidad mórbida defiende que la memoria visual está reducida en dichos pacientes²⁸¹, aunque la comparación entre sujetos con sobrepeso/obesidad y sujetos con obesidad mórbida debe realizarse con cierta cautela. En nuestro trabajo, el rendimiento de esta prueba fue similar independientemente de la edad y el nivel de estudios, por lo que según nuestros datos, la obesidad parece ejercer una influencia muy leve sobre esta función. También debemos comentar que la memoria visual no es tanto una función ejecutiva como cognitiva.

La prueba donde obtuvimos las diferencias más evidentes fue la del Iowa Gambling Task, respecto al proceso mental responsable de la toma de decisiones. Así, observamos como el grupo sobrepeso/obesidad obtuvo peores resultados en la toma de decisiones que el grupo con normopeso, circunstancia que coincide con los estudios llevados a cabo por Pignatti et al.²⁸² y Davis et al.²⁸³. Incluso ésta peor toma de decisiones de las personas con sobrepeso/obesidad, fue puesta de

manifiesto en el estudio realizado por Verdejo-García et al. en una población adolescente²⁷⁸.

En esta línea, existen estudios transversales que indican que la deficiencia ejecutiva más consistentemente encontrada en adultos con obesidad, en comparación con adultos normopeso, incluye entre otras, la toma de decisiones. Estos déficits se observan independientemente de la edad, la habilidad cognitiva general, la educación y factores de salud como diabetes e hipertensión^{272,284}, aunque hay algunas evidencias que sugieren que el vínculo entre la obesidad y las funciones ejecutivas puede ser más pronunciado con perfiles de obesidad más complicados (por ejemplo, síndrome metabólico, experiencias de pérdida del control de comer)²⁸⁵. En nuestro caso, observamos exactamente la misma tendencia, es decir, los sujetos con sobrepeso/obesidad presentaron una peor toma de decisiones independientemente de la edad y del nivel de estudios, pero la significación estadística se redujo tras ajustar las diferencias para la presencia o no de SMet (datos no mostrados), lo que hace pensar sobre qué factor es más relevante a la hora de producir ese deterioro de la toma de decisiones, si la acumulación de grasa corporal o el deterioro metabólico.

En cualquier caso, teniendo en cuenta que ese deterioro metabólico es una consecuencia fundamentalmente del exceso de grasa corporal, no cabe duda que la acumulación excesiva de grasa, por algún mecanismo no exactamente descrito hasta la fecha, esté provocando un deterioro de la región cerebral encargada de la toma de decisiones, que es precisamente la región orbito-frontal. Precisamente Puzziferri et al., han descrito un deterioro anatómico en esta zona en sujetos con obesidad, lo cual puede ayudar a explicar nuestras observaciones²⁸⁶.

Si bien existen ciertos artículos que han estudiado la relación entre la obesidad y el deterioro de las funciones ejecutivas, según una revisión publicada en 2017, han sido pocos estudios los que han implementado un diseño prospectivo para examinar el impacto de la disminución de la ingesta calórica o la pérdida de peso en la función cognitiva, específicamente en el desempeño ejecutivo, en población obesa²⁸⁷. Alineados con las sugerencias de otros autores²⁸¹, en esta fase quisimos aclarar la posible influencia de la pérdida de peso ocasionada por un tratamiento dietético hipocalórico equilibrado en las funciones ejecutivas de las personas con sobrepeso/obesidad. Es decir estudiar si la disminución del IMC conduce a una mejora en la función ejecutiva.

En este sentido, la pérdida de peso sigue siendo la piedra angular para el tratamiento de la obesidad, y puede lograrse a través de varias intervenciones, como la restricción calórica y/o el ejercicio físico y, en casos extremos, la cirugía bariátrica. La pérdida de peso está asociada con mejoras en los factores metabólicos (es decir, la tolerancia a la glucosa, la presión arterial, el estrés oxidativo), que han estado implicados en la patogénesis del deterioro cognitivo y la demencia²⁸⁸.

De hecho autores como MacLean ponen de manifiesto que la pérdida de peso modesta (5-10% del peso corporal) se asocia a importantes beneficios para la salud²⁸⁹. Por eso, teniendo en cuenta que la pérdida de peso media que obtuvimos fue del 9,2%, cabe esperar que también hayamos producido una mejora en los parámetros fisiológicos y cognitivos.

A tenor de nuestros resultados, comprobamos como la pérdida de peso ha influenciado de forma significativa en la mejora de las funciones ejecutivas. Otros autores también han descrito asociaciones positivas significativas entre la pérdida de peso y la función ejecutiva²⁹⁰⁻²⁹³. Los hallazgos de las intervenciones longitudinales de pérdida de peso conductual sugieren generalmente mejoras significativas a la función ejecutiva general, sin embargo, debido al rango de funciones medidas (por ejemplo, inhibición), las variables de la función ejecutiva afectadas por la pérdida de peso no son uniformes en todos los estudios^{292,294}.

En contraposición con nuestros resultados, otros estudios han descrito efectos nulos o negativos de la pérdida de peso provocada por intervenciones longitudinales dietéticas o conductuales, en las funciones ejecutivas^{295,296}. Según Siervo et al., el impacto negativo de la pérdida de peso sobre la función ejecutiva, a menudo es atribuido a la disponibilidad finita de los recursos cognitivos y la cantidad significativa de control cognitivo utilizado durante la restricción calórica y la preocupación por la pérdida de peso y/o la imagen corporal²⁹⁷.

Como se puede apreciar, existe mucha controversia en este sentido. Por ejemplo, respecto a la memoria de trabajo, nuestros datos indican que existe una mejora significativa de las puntuaciones obtenidas por la población sobrepeso/obesidad después de alcanzar la pérdida de peso, al igual que las observaciones previas de Cheatham et al.²⁹⁸, sin embargo, otros estudios no reflejan ningún impacto de la pérdida de peso sobre dicha función²⁹².

Por todo lo anteriormente expuesto cabe pensar que existe una relación entre el grado de obesidad y las funciones ejecutivas, aunque no existen evidencias sobre el sentido de la relación, es decir, si el deterioro de las funciones ejecutivas está influyendo en el desarrollo de la obesidad o viceversa. De acuerdo con nuestros resultados, estamos en disposición de afirmar que probablemente tenga más influencia el grado del IMC sobre las funciones ejecutivas que al contrario.

6.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

Teniendo en cuenta los datos anteriores y recientes investigaciones, como el estudio realizado por Smith et al., podemos poner de manifiesto que los individuos obesos tienen ciertos déficits cognitivos en la función ejecutiva, dificultades en la planificación, el control de los impulsos y la toma de decisiones²⁹⁹. Sin embargo, no se ha podido establecer la relación de causalidad de estas variables. Es decir, no se ha determinado si la obesidad produce un déficit cognitivo/ejecutivo o viceversa. Por ello, nuestra hipótesis de inicio en este estudio fue comprobar mediante el presente ensayo clínico aleatorizado si el entrenamiento cognitivo junto con el tratamiento dietético hipocalórico, provocaba un mayor rendimiento reflejado en una mayor pérdida de peso.

Pocos estudios hasta la fecha han examinado el impacto del entrenamiento de las funciones ejecutivas a largo plazo en una población con sobrepeso u obesidad. En 2013, el estudio realizado por Verbeken et al. en adolescentes en tratamiento por obesidad mórbida, mostró hallazgos alentadores, ya que sus resultados demuestran que los niños con obesidad que participaban en un entrenamiento de funciones ejecutivas basadas en un juego asistido por ordenador, mostraron mejoras significativamente mayores en el control de peso, en el mantenimiento de la pérdida de peso y en las funciones ejecutivas en comparación con los niños con obesidad que no recibieron ese tratamiento³⁰⁰.

Según nuestros resultados, el grupo sometido a una terapia cognitiva utilizando el videojuego Brain Exercise™, obtuvo una mejora estadísticamente significativa en todas las funciones ejecutivas medidas (*memoria de trabajo, atención selectiva, concentración, inhibición y flexibilidad cognitiva, memoria visual y toma de decisiones*), respecto al grupo control. Es importante resaltar que el grupo control también obtuvo mejoras de las funciones ejecutivas, aunque esas mejoras solo alcanzaron la significación estadística en la *atención selectiva, la concentración y la memoria visual*. Dichas mejoras en ambos grupos se podría explicar, como se ha expuesto en la fase anterior, por la influencia de la pérdida de peso, sin embargo, es llamativo observar como el grupo COGNITIVO ha mejorado todavía más todas sus funciones ejecutivas.

La mejora de las funciones ejecutivas sobre todo en la memoria de trabajo, observadas en el grupo COGNITIVO, coinciden con los estudios realizados por

Nouchi et al.^{211,301}, en el que también utilizaron un videojuego tipo brain training. Además, los resultados son consistentes con la evidencia revisada que indica que realizar un entrenamiento cognitivo^{210,302} y jugar a ciertos juegos^{303,304}, podría contribuir a la mejora de las funciones ejecutivas en los ancianos.

En el presente trabajo, los sujetos mejoraron con un entrenamiento de aproximadamente de 6 horas (30 min/semana). Aunque puede parecer poco tiempo, encontramos otros artículos donde también han podido apreciar mejoras en las funciones ejecutivas en entrenamientos con una duración inferior a la programada en nuestro estudio^{211,301}. Es importante considerar que estudios previos, como el realizado por Ackerman et al., no han podido mostrar la mejora de las funciones cognitivas después de entrenar con otros tipos de juegos durante 20 horas³⁰⁵, por tanto, la discrepancia encontrada con el trabajo de Ackerman et al., y el nuestro y el de otros autores puede deberse a varias razones. La primera es que a diferencia del juego utilizado por Ackerman et al., (*Big Brain Academy*TM³⁰⁵), el utilizado en nuestro estudio, está basado en evidencias científicas^{209,210}. Por otro lado, el estudio de Ackerman et al., informó que la mayoría de los participantes no estaban motivados para realizar el entrenamiento, por el contrario, en nuestra opinión, nuestros participantes se sintieron muy satisfechos, disfrutaron y además estaban muy involucrados en realizar los ejercicios, por lo que este efecto motivacional puede ser que repercuta significativamente la eficacia del entrenamiento cognitivo.

Respecto a la efectividad de un entrenamiento ejecutivo sobre la pérdida de peso, según nuestros resultados, podemos observar como el grupo COGNITIVO, perdió más peso corporal (-1,4 kilos), más IMC y porcentaje de grasa corporal que el grupo CONTROL, aunque dichas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. Sin embargo, si se alcanzó el nivel de significación estadística en que la pérdida de porcentaje de peso total perdido ($p=0,035$) y la reducción de la cintura ($p=0,009$) fue mayor en el grupo COGNITIVO que en el grupo CONTROL. Por tanto, el tratamiento realizado ha mejorado dichos parámetros antropométricos de forma significativa en el grupo con entrenamiento cognitivo en comparación con el grupo que sólo siguió un tratamiento dietético.

De los resultados de nuestro estudio se puede extraer que el tratamiento cognitivo mejora las funciones ejecutivas y favorece la pérdida de peso en

adultos con sobrepeso/obesidad, en comparación con el grupo de sujetos no tratados cognitivamente.

Como se ha expuesto anteriormente existe cierta evidencia sobre que el exceso de peso corporal se asocia con cambios tanto en la estructura como en la función del cerebro y esto a su vez se relaciona con una serie de déficits cognitivos. En particular, Cheke et al., sugiere que la obesidad se asocia con una disfunción del lóbulo frontal, lo que puede afectar que afectar a las funciones ejecutivas³⁰⁶. Teniendo en cuenta que esta región se encarga de procesos superiores como la planificación, podemos suponer que un déficit ejecutivo produce que estos sujetos no sean capaces de ajustar la ingesta a sus necesidades calóricas, debido a una mala planificación. Tal y como se muestra en la siguiente figura, esto podría producir un ciclo de retroalimentación en la que los diversos factores interactúen para promover el desarrollo y el mantenimiento de la obesidad.

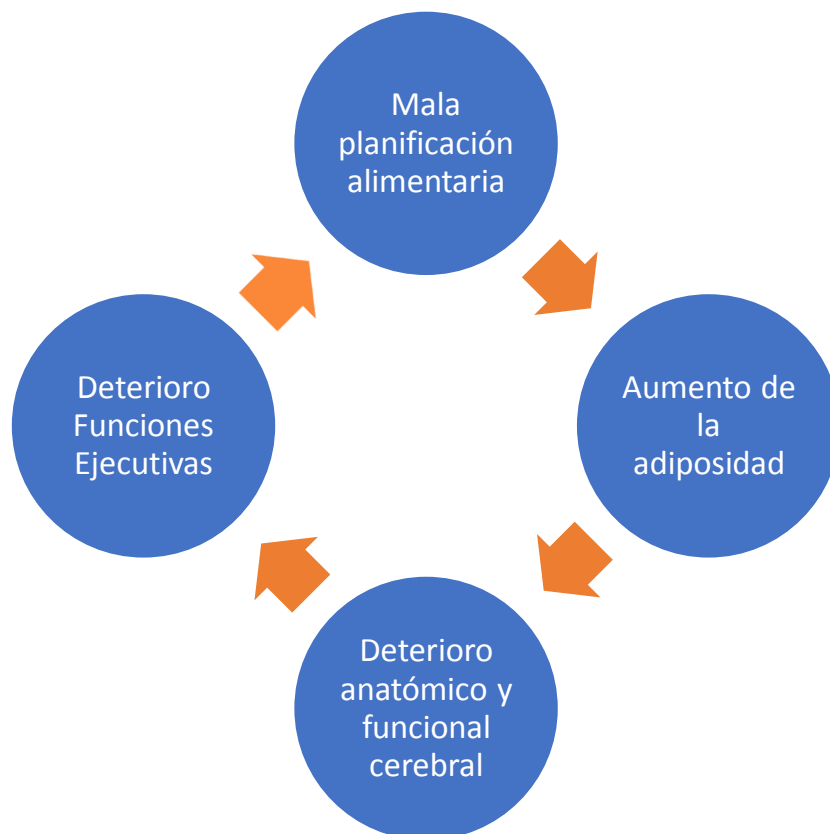


Figura 64. Posible modelo explicativo de la relación entre la obesidad y el déficit ejecutivo.

Por tanto, es tentador suponer que al mejorar las funciones ejecutivas, no sólo consigamos una pérdida de peso eficaz, sino que a largo plazo, la mejora de las funciones ejecutivas se manifieste en una mejor planificación de la conducta alimentaria por parte del paciente, es decir, podríamos suponer que este tratamiento sea más eficaz a largo plazo que el tratamiento dietético por sí sólo, en el que el paciente vuelve a sus hábitos deletéreos tan pronto abandona el periodo de seguimiento.

La escasez de intervenciones de entrenamiento de las funciones ejecutivas en personas adultas, particularmente en el contexto de las intervenciones de control de peso, deja muchas preguntas para futuras investigaciones, pero este tipo de intervención podría establecer los primeros pasos hacia una intervención más adecuada para el tratamiento de la obesidad que supere el principal inconveniente que encontramos hoy en día, como es la recuperación del peso perdido.

VII - CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

- La nueva aplicación para smartphones que hemos desarrollado fue capaz de determinar con precisión las puntuaciones subjetivas de apetito tanto en condiciones de laboratorio como de vida libre. Además, la nueva aplicación fue capaz de detectar las sensaciones de hambre/saciedad durante dos condiciones diferentes, después de un desayuno rico en carbohidratos o rico en grasas, confirmando la idoneidad de esta aplicación para estudiar la regulación del apetito.
- El cronotipo y el grado de obesidad no sólo se relacionan con la ingesta energética diaria total, sino con el momento de la ingesta, en el sentido de que los sujetos matutinos normopeso consumieron más energía y macronutrientes en el desayuno y en la comida, mientras que los sujetos vespertinos normopeso consumieron mayores porcentajes en la cena, en línea con sus cronotipos. Por el contrario, los sujetos con sobrepeso/obesidad mostraron un patrón dietético alterado, desalineado con sus ritmos fisiológicos.
- El sobrepeso/obesidad produce una alteración de los ritmos diarios de síntesis de GLP-1, en el sentido de que a mayor grado de obesidad, menor ritmicidad en los valores plasmáticos de esta hormona. La atenuación de los ritmos de GLP-1 puede ser importante para entender por qué los sujetos con sobrepeso/obesidad regulan la ingesta de alimentos de forma inadecuada. La pérdida de peso no fue capaz de restaurar un ritmo diurno de los niveles plasmáticos de GLP-1.
- Una dieta con una distribución calórica ajustada al cronotipo del paciente ha resultado más eficaz que una dieta con una distribución calórica convencional en la disminución del porcentaje de peso total perdido, así como en la reducción del IMC en los sujetos estudiados.

- La pérdida de peso influye de forma significativa en la mejora del rendimiento de las funciones ejecutivas de los pacientes con sobrepeso/obesidad, siendo en la toma de decisiones donde observamos la mejoría más significativa.
- La terapia de entrenamiento ejecutivo propuesto junto con el tratamiento dietético ha favorecido una mayor pérdida de porcentaje de peso total respecto al grupo sometido a un tratamiento dietético convencional.

**VIII – LIMITACIONES Y
FUTURAS LÍNEAS DE
INVESTIGACIÓN**

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8.1. FASE 1: DISEÑO DE UNA APLICACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO

LA presente fase no está ausente de limitaciones. En primer lugar, no realizamos un análisis test-retest para evaluar la fiabilidad de la nueva aplicación en diferentes puntos temporales. Sin embargo, esta situación puede ser compensada teniendo en cuenta los dos días experimentales diferentes, en los que se observó una gran concordancia entre ambos días.

Debe prestarse especial atención a los posibles sesgos debidos a los sujetos estudiados y al diseño del estudio. Por ejemplo, nuestra muestra estaba compuesta por voluntarios sanos, y sólo dos de ellos tenían sobrepeso. Por lo tanto, la validez de nuestra aplicación para evaluar las valoraciones subjetivas del apetito en sujetos con sobrepeso u obesidad es todavía incierta. Además, todos los sujetos eran jóvenes y estaban acostumbrados a usar smartphones. Probablemente, en los grupos de más edad, con un menor conocimiento de las nuevas tecnologías, la formación previa puede ser necesaria para evaluar eficazmente las sensaciones de apetito en estas materias.

8.2. FASE 2: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CRONOTIPO EN LOS HÁBITOS ALIMENTARIOS

En la presente fase hay varias limitaciones que merecen consideración. En primer lugar, el número de sujetos fue limitado en comparación con otros grandes estudios poblacionales²³², aunque fue similar a otros trabajos transversales previos¹⁶⁸. Además, habría sido interesante examinar si la pérdida de peso se mantuvo a largo plazo en base al cronotipo. Los datos sobre la ingesta y la pérdida de peso de cada sujeto mostraron una gran dispersión intra-sujetos del mismo grupo, por lo que cualquier extrapolación de nuestras observaciones debe llevarse a cabo con cierta cautela. Se necesitan más estudios para dilucidar si un patrón dietético ajustado al cronotipo es mejor para perder peso que las dietas hipocalóricas habituales.

8.3. FASE 3: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA SÍNTESIS DE HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO

Es apropiado comentar algunas limitaciones de la presente fase del trabajo. En primer lugar, esta fase se centra en el estudio de una única hormona gastrointestinal. Por lo que sólo podemos obtener una pequeña idea de cómo la pérdida de peso a través de una dieta equilibrada, modifica el ritmo de síntesis circadiano de las hormonas implicadas en la regulación de la ingesta de alimentos. No se ha podido analizar más hormonas por falta de tiempo y otras consideraciones de tipo económico. Por otro lado, no se midió ningún marcador circadiano específico, como la expresión génica del reloj circadiano en estos pacientes, por lo que no podemos asegurar totalmente que la disminución de la tasa de síntesis de GLP-1 observada en nuestros sujetos, se debió a su obesidad o a una interrupción previa de sus ritmos biológicos.

8.4. FASE 4: EFICACIA DE UNA DIETA AJUSTADA AL CRONOTIPO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

Al igual que hemos comentado anteriormente, hubiera sido de gran relevancia haber tenido la oportunidad de realizar de seguimiento de estos pacientes a largo plazo, con el objetivo de analizar si la pérdida de peso se mantiene durante más tiempo con la dieta crono que con la dieta convencional.

Hubiera sido interesante, poder analizar el cociente respiratorio de estos pacientes durante las semanas de tratamiento, con el fin de poder confirmar si el aprovechamiento de los nutrientes (o el catabolismo en este caso) fue realmente mayor en el grupo CRONO respecto al grupo CONTROL. Desafortunadamente, no obtuvimos ninguna referencia bibliográfica al usar los términos “respiratory quotient + chronotype” (en PubMed), por lo que podría ser una futura línea de investigación que aportara alguna luz a este respecto.

8.5. FASE 5: INFLUENCIA DE LA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Hubiera sido interesante disponer de un grupo con sobrepeso/obesidad que siguiera un tratamiento exclusivamente cognitivo para analizar si la mejor de las funciones ejecutivas por sí sola mejoraban los parámetros antropométricos, pero esta intervención no nos pareció adecuada desde un punto de vista ético. Por otro lado, no sabemos si los sujetos que abandonaron el tratamiento dietético mejoraron sus funciones ejecutivas. No cabe duda que evitar la alta tasa de abandono de cualquier intervención dietética es la piedra angular de cualquier tratamiento de la obesidad, por lo que debemos seguir profundizando en los factores que favorecen la adhesión o disminuyen el abandono del tratamiento dietético.

Además, en el presente trabajo hemos intentado realizar una valoración global de todas las dimensiones de las funciones ejecutivas, por lo que debido a limitaciones operativas, junto con el asesoramiento del Departamento de Psicología de la Universidad de Alicante y la Universidad Católica de Murcia, tuvimos que decantarnos por las pruebas que hemos realizado. Quizás, existan otras pruebas más específicas en las que se hubiera estudiado en mayor profundidad alguna de estas dimensiones, pero consideramos que escapa del alcance del presente trabajo. No cabe duda que futuras investigaciones ayudarán a paliar esta limitación.

8.6. FASE 6: EFICACIA DEL ENTRENAMIENTO COGNITIVO PARA LA PÉRDIDA DE PESO

En primer lugar puede parecer que el número de sujetos es reducido, pero teniendo en cuenta los datos derivados del programa Gpower para el cálculo del tamaño muestral, en principio hemos de suponer que la potencia estadística de los análisis llevados a cabo es suficiente para confirmar la ausencia de errores tipo I y tipo II. No cabe duda que aumentar el tamaño muestral hubiera incrementado la potencia estadística, sobre todo respecto a la efectividad de los diferentes tratamientos cognitivos realizados (parietal, frontal y temporal). Esperamos poder desarrollar en fases posteriores estos aspectos. Por otra parte, existe una cierta disparidad en la bibliografía revisada sobre la eficacia de estos videojuegos, para la mejora de las funciones ejecutivas, por lo que puede ser que

otros videojuegos sean más eficaces que el del presente estudio, aunque debemos recordar que su eficacia ha sido contrastada previamente.

**IX – REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017; 376: 254–266.
- 2 Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015; 35: 81–97.
- 3 Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc).* 2007; 128: 184–96;
- 4 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert panel report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity.* 2014; 22: S41–S410.
- 5 Gargallo Fernandez Manuel M, Breton Lesmes I, Basulto Marset J, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvado J, et al. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity treatment (III/III). *Nutr Hosp* 2012; 27: 833–864.
- 6 Martín V, Dávila-Batista V, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Soldevila N et al. Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health* 2015; 16: 82.
- 7 Gomez-Ambrosi J, Silva C, Catalan V, Rodriguez A, Galofre JC, Escalada J et al. Clinical Usefulness of a New Equation for Estimating Body Fat. *Diabetes Care.* 2012; 35: 383–388.
- 8 Garaulet M, Hernández-Morante JJ, Tébar FJ, Zamora S. Anthropometric indexes for visceral fat estimation in overweight/obese women attending to age and menopausal status. *J Physiol Biochem.* 2006; 62: 245–52.

- 9 Renard Y, Diaz Cives A, Veyrie N, Bouillot JL, Bertin E, Labrousse M, et al. Anatomical and CT approach of the adipose tissue: application in morbid obesity. *Surg Radiol Anat.* 2015; 37: 1035–1042.
- 10 Hernández Morante JJ. Diferencias morfométricas, de composición y comportamiento entre distintas regiones adiposas de sujetos mórbidos: realción con factores endocrinos y metabólicos [tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia. directores, Marta Garaulet Aza, Salvador Zamora Navarro. 2007. Disponible en: <https://digitum.um.es/xmlui/handle/10201/31288> (accessed 26 Apr2017).
- 11 OMS-WHO OM de la S. OMS | 10 datos sobre la obesidad. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index1.html> (accessed 22 Feb2017).
- 12 WHO. OMS | Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> (accessed 29 Apr2016).
- 13 WHO | Global health risks. WHO 2015. Disponible en : http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/ (accessed 29 Apr 2016)
- 14 GHO | By category | Overweight (body mass index \geq 25), age-standardized (%) - Global estimates. WHO. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.GLOBAL2461A> (accesed 29 Apr 2016)
- 15 Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *Med Clin (Barc).* 2004; 123: 686–91.
- 16 Gómez-de la Cámara A, Pinilla-Domínguez P, Vázquez-Fernández del Pozo S, García-Pérez L, Rubio-Herrera MA, Gómez-Gerique JA, et al. Mortalidad prematura cardiovascular y sus costes: 20 años de seguimiento del estudio DRECE. *Rev Clínica Española.* 2014; 214: 365–370.
- 17 Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016; 69: 579–87.

- 18 Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI. The Genetic and Epigenetic Basis of Type 2 Diabetes and Obesity. *Clin Pharmacol Ther* .2012; 92: 707–715.
- 19 Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J et al. Indications and Limitations of Bariatric Intervention in Severely Obese Children and Adolescents With and Without Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: 550–561.
- 20 Garrow JS. Three limitations of body mass index. *Am J Clin Nutr*. 1988; 47: 553.
- 21 Zamora S. A personal view of nutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2014; 29: 699–703.
- 22 Zamora Navarro S, Pérez-Llamas F. Errors and myths in feeding and nutrition: impact on the problems of obesity. *Nutr Hosp*. 2013; 28 Suppl 5: 81–8.
- 23 Christian JG, Tsai AG, Bessesen DH. Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *Int J Obes*. 2010; 34: 207–209.
- 24 Christian JG, Tsai AG, Bessesen DH. Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *Int J Obes*. 2010; 34: 207–209.
- 25 Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22: 5–13.
- 26 Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 145–154.
- 27 Gargallo Fernández M, Quiles Izquierdo J, Basulto Maset J, Breton Lesmes I, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO): La dieta en la prevención de la obesidad (II/III). *Nutr Hosp*. 2012; 27: 800–832.
- 28 Esposito K, Kastorini C-M, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean Diet and Weight Loss: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011; 9: 1–12.

- 29 Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337: a1344.
- 30 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279–1290.
- 31 Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE. Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics*. 1998; 101: 554–70.
- 32 Tsiros MD, Sinn N, Brennan L, Coates AM, Walkley JW, Petkov J, et al. Cognitive behavioral therapy improves diet and body composition in overweight and obese adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 1134–40.
- 33 Kelley CP, Sbrocco G, Sbrocco T. Behavioral Modification for the Management of Obesity. *Prim Care Clin Off Pract*. 2016; 43: 159–175.
- 34 Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. In: Shaw KA (ed). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2005, p CD003818.
- 35 Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 230S–235S.
- 36 Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*. 1992; 47: 1102–14.
- 37 Mary Tod A, Lacey A. Overweight and obesity: Helping clients to take action. *Br J Community Nurs*. 2004; 9: 59–66.
- 38 Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Rossi JS. Criticisms and concerns of the transtheoretical model in light of recent research. *Br J Addict*. 1992; 87: 825-8–5.
- 39 Janz NK, Becker MH. The Health Belief Model: A Decade Later. *Heal Educ Behav*. 1984; 11: 1–47.
- 40 Fishbein M, Ajzen I. Theory-based Behavior Change Interventions: Comments on Hobbis and Sutton. *J Health Psychol*. 2005; 10: 27–31.
- 41 Bandura A. Social Cognitive Theory: An Agentic Perspective. *Annu Rev Psychol*. 2001; 52: 1–26.

- 42 Castelnovo G, Manzoni GM, Villa V, Cesa GL, Molinari E. Brief Strategic Therapy vs Cognitive Behavioral Therapy for the Inpatient and Telephone-Based Outpatient Treatment of Binge Eating Disorder: The STRATOB Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2011; 7: 29–37.
- 43 Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, Rowe ED, Mendel CM, Levy B, et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by β -adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 13–19.
- 44 Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. New advances in models and strategies for developing anti-obesity drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2013; 8: 655–671.
- 45 Ledonne A, Sebastianelli L, Federici M, Bernardi G, Mercuri NB. The anorexic agents, sibutramine and fenfluramine, depress GABAB-induced inhibitory postsynaptic potentials in rat mesencephalic dopaminergic cells. *Br J Pharmacol.* 2009; 156: 962–969.
- 46 Taylor PW, Arnet I, Fischer A, Simpson IN. Pharmaceutical Quality of Nine Generic Orlistat Products Compared with Xenical®. *Obes Facts.* 2010; 3: 231–237.
- 47 Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Early Response to Sibutramine in Patients Not Meeting Current Label Criteria: Preliminary Analysis of SCOUT Lead-in Period. *Obesity.* 2010; 18: 987–994.
- 48 Hampp C, Hartzema AG, Kauf TL. Cost-Utility Analysis of Rimonabant in the Treatment of Obesity. *Value Heal.* 2008; 11: 389–399.
- 49 Rubio MA, Gargallo M, Isabel Millán A, Moreno B. Drugs in the treatment of obesity: sibutramine, orlistat and rimonabant. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1200–5.
- 50 Shukla AP, Kumar RB, Aronne LJ. Lorcaserin Hcl for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16: 2531–2538.
- 51 Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJV, Kushner RF, Rueger M, Dvorak R V, et al. Weight-Loss Therapy in Type 2 Diabetes: Effects of Phentermine

- and Topiramate Extended Release. *Diabetes Care*. 2014; 37: 3309–3316.
- 52 Yanovski SZ, Yanovski JA. Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA*. 2015; 313: 1213–4.
- 53 Cheung BMY, Cheung TT, Samaranyake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013; 4: 171–181.
- 54 Luján J, Frutos MD, Hernández Q, Valero G, Parrilla P. [Long-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity. a prospective study of 508 cases]. *Cir Esp*. 2008; 83: 71–7.
- 55 Axer S, Szabo E, Näslund I. Weight loss and alterations in co-morbidities after revisional gastric bypass: A case-matched study from the Scandinavian Obesity Surgery Registry. *Surg Obes Relat Dis*. 2017. doi:10.1016/j.soard.2017.01.030.
- 56 O'Brien PE, Brown WA, Dixon JB. Obesity, weight loss and bariatric surgery. *Med J Aust* .2005; 183: 310–4.
- 57 Richardson WS, Plaisance AM, Periou L, Buquoi J, Tillery D. Long-term Management of Patients After Weight Loss Surgery. *Ochsner J*. 2009; 9: 154–9.
- 58 O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, Brennan L, Brown WA. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery. *Ann Surg* 2013; 257: 87–94.
- 59 O'Brien PE, Brown WA, Dixon JB. Obesity, weight loss and bariatric surgery. *Med J Aust*. 2005; 183: 310–4.
- 60 Cai JX, Schweitzer MA, Kumbhari V. Endoscopic Management of Bariatric Surgery Complications. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016; 26: 93–101.
- 61 Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention for the Study of Obesity. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- 62 Silva V, Stanton KR, Grande AJ. Harmonizing the diagnosis of metabolic syndrome--focusing on abdominal obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013; 11: 102–8.

- 63 McKenney RL, Short DK. Tipping the Balance: the Pathophysiology of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Surg Clin North Am.* 2011; 91: 1139–1148.
- 64 OMS | Las 10 causas principales de defunción en el mundo. WHO 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/> (Accessed 30 Apr 2016)
- 65 López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Española Cardiol.* 2011; 64: 140–149.
- 66 Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep.* 2016; 5: 397–404.
- 67 Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12: 412–26.
- 68 Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14: 365–369.
- 69 Virdis A, Duranti E, Rossi C, Dell’Agnello U, Santini E, Anselmino M, et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J.* 2015; 36: 784–794.
- 70 Lallukka S, Luukkonen PK, Zhou Y, Isokuortti E, Leivonen M, Juuti, A et al. Obesity/insulin resistance rather than liver fat increases coagulation factor activities and expression in humans. *Thromb Haemost.* 2016; 117: 286–294.
- 71 Raiko JRH, Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Siitonen N, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 associates with cardiovascular risk factors in healthy young adults in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis.* 2012; 224: 208–212.
- 72 Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2006; 186: 354–359.
- 73 Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators. *Circulation.* 2003; 108: 2460–2466.

- 74 Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes.* 2008; 32: 268–274.
- 75 Selmer R, Igland J, Ariansen I, Tverdal A, Njølstad I, Furu K, et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017.
- 76 Lee J, Lee JY, Lee JH, Jung SM, Suh YS, Koh JH, et al. Visceral fat obesity is highly associated with primary gout in a metabolically obese but normal weighted population: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 79.
- 77 Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, et al. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1209–1217.
- 78 (OECD) he O for EC and D. La obesidad y la economía de la prevención obesity and the economics of prevention: fit not fat. Disponible en : <https://www.oecd.org/centrodemexico/medios/obesidadylaekonomiasdelaprevencion.htm>. (Accessed Oct 2016)
- 79 Latino-Martel P, Cottet V, Druesne-Pecollo N, Pierre FHF, Touillaud M, Touvier M, et al. Alcoholic beverages, obesity, physical activity and other nutritional factors, and cancer risk: A review of the evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 99: 308–323.
- 80 Yung RL, Ligibel JA. Obesity and breast cancer: risk, outcomes, and future considerations. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016; 14: 790–797.
- 81 Sartorius B, Sartorius K, Aldous C, Madiba TE, Stefan C, Noakes T. Carbohydrate intake, obesity, metabolic syndrome and cancer risk? A two-part systematic review and meta-analysis protocol to estimate attributability. *BMJ Open.* 2016; 6: e009301.
- 82 Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes, Obes Metab.* 2006; 8: 250–260.
- 83 Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1669–75.

- 84 Pulgarón ER. Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Comorbidities. *Clin Ther.* 2013; 35: A18–A32.
- 85 Terapias y Tratamiento de la Obesidad en Barcelona: Globesidad. Disponible en: <http://web.terapiasobesidad.es/2012/07/globesidad.html> (accessed 30 May2017).
- 86 Flores Lázaro JC, Ostrosky Shejet F, Lozano Gutiérrez A. BANFE : batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. Manual Moderno, 2012.
- 87 MacPherson SE, Della Sala S, Cox SR, Girardi A, Iveson MH. Handbook of frontal lobe assessment. 2015. Oxford. Oxford University Press.
- 88 Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, Pulkkinen L. Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *Br J Dev Psychol.* 2003; 21: 59–80.
- 89 Ridderinkhof KR, Van den Wildenberg WPM, Brass M. ‘Don’t’ versus ‘Won’t’: Principles, mechanisms, and intention in action inhibition. *Neuropsychologia.* 2014; 65: 255–262.
- 90 Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013; 64: 135–168.
- 91 Smith E, Hay P, Campbell L, Trollor JN. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes Rev.* 2011; 12: 740–55.
- 92 Mond JM, Stich H, Hay PJ, Kraemer A, Baune BT. Associations between obesity and developmental functioning in pre-school children: a population-based study. *Int J Obes.* 2007; 31: 1068–1073.
- 93 Lokken KL, Boeka AG, Austin HM, Gunstad J, Harmon CM. Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5: 547–552.
- 94 Tsai CK, Kao TW, Lee JT, Wu CJ, Hueng DY, Liang CS, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4791.
- 95 Khan NA, Raine LB, Donovan SM, Hillman CH. IV. The cognitive implications of obesity and nutrition in childhood. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2014; 79: 51–71.

- 96 Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006; 67: 1208–14.
- 97 Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology*. 2010; 34: 222–9.
- 98 Kuo H-K, Jones RN, Milberg WP, Tennstedt S, Talbot L, Morris JN, et al. Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 97–103.
- 99 Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, Ryan L. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31: 1052–64.
- 100 Nilsson LG, Nilsson E. Overweight and cognition. *Scand J Psychol*. 2009; 50: 660–667.
- 101 Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D’Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 11–16.
- 102 Sturman MT, Morris MC, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Wilson RS, Evans DA. Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1750–4.
- 103 Han C, Jo SA, Seo JA, Kim BG, Kim NH, Jo I, et al. Adiposity parameters and cognitive function in the elderly: Application of ‘Jolly Fat’ hypothesis to cognition. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49: e133–e138.
- 104 Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. The Implications of Body Fat Mass and Fat Distribution for Cognitive Function in Elderly Women. *Obes Res*. 2004; 12: 1519–1526.
- 105 Neergaard JS, Dragsbæk K, Hansen HB, Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Late-Life Risk Factors for All-Cause Dementia and Differential Dementia Diagnoses in Women. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3112.

- 106 Sweat V, Starr V, Bruehl H, Arentoft A, Tirsi A, Javier E, et al. C-reactive protein is linked to lower cognitive performance in overweight and obese women. *Inflammation*. 2008; 31: 198–207.
- 107 Laing KR, Mitchell D, Wersching H, Czira ME, Berger K, Baune BT. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: a gender-specific role in cognitive function during normal cognitive aging of the MEMO-Study? *Age (Omaha)*. 2012; 34: 1011–1022.
- 108 Banks WA, Burney BO, Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood–brain barrier. *Peptides*. 2008; 29: 2061–2065.
- 109 Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017; 9: 10.
- 110 Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer’s disease: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17: 27–45.
- 111 Su F, Shu H, Ye Q, Wang Z, Xie C, Yuan B et al. Brain insulin resistance deteriorates cognition by altering the topological features of brain networks. *NeuroImage Clin*. 2017; 13: 280–287.
- 112 Salameh TS, Bullock KM, Hujoel IA, Niehoff ML, Wolden-Hanson T, Kim J et al. Central Nervous System Delivery of Intranasal Insulin: Mechanisms of Uptake and Effects on Cognition. *J Alzheimer’s Dis*. 2015; 47: 715–728.
- 113 Ho AJ, Raji CA, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol Aging*. 2010; 31: 1326–1339.
- 114 Papageorgiou I, Astrakas LG, Xydis V, Alexiou GA, Bargiotas P, Tzarouchi L et al. Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A Diffusion Tensor Imaging study. *Magn Reson Imaging*. 2017; 37: 116–121.
- 115 Keller L, Xu W, Wang H-X, Winblad B, Fratiglioni L, Graff C. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer’s disease risk: a prospective cohort study. *J Alzheimers Dis*. 2011; 23: 461–9.

- 116 Kaur S, Gonzales MM, Tarumi T, Villalpando A, Alkatan M, Pyron M, et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Relationship between Abdominal Adiposity and Executive Function in Middle Age. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016; 22: 493–500.
- 117 Walker JM, Dixit S, Saulsberry AC, May JM, Harrison FE. Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, β -amyloid accumulation and cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2017; 100: 87–98.
- 118 Miller AL, Lee HJ, Lumeng JC. Obesity-Associated Biomarkers and Executive Function in Children. *Pediatr Res.* 2014; 77: 143–7.
- 119 Carlini VP, Ghersi M, Schiöth HB, de Barioglio SR. Ghrelin and memory: Differential effects on acquisition and retrieval. *Peptides.* 2010; 31: 1190–1193.
- 120 Pannacciulli N, Le DSNT, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA et al. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage.* 2007; 35: 511–517.
- 121 Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2009; 205: 265–271.
- 122 Scott MM, Williams KW, Rossi J, Lee CE, Elmquist JK. Leptin receptor expression in hindbrain Glp-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2413–2421.
- 123 Morrison CD. Leptin signaling in brain: A link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2009; 1792: 401–408.
- 124 Oomura Y, Hori N, Shiraishi T, Fukunaga K, Takeda H, Tsuji M, et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides.* 2006; 27: 2738–2749.
- 125 Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev.* 2010; 11: 118–126.

- 126 Hawkins MAW, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R et al. The Association Between Reduced Inflammation and Cognitive Gains After Bariatric Surgery. *Psychosom Med.* 2015; 77: 688–696.
- 127 Erion JR, Wosiski-Kuhn M, Dey A, Hao S, Davis CL, Pollock NK, et al. Obesity Elicits Interleukin 1-Mediated Deficits in Hippocampal Synaptic Plasticity. *J Neurosci.* 2014; 34: 2618–2631.
- 128 Coppin G, Nolan-Poupart S, Jones-Gotman M, Small DM. Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia.* 2014; 65: 146–155.
- 129 Fitzpatrick S, Gilbert S, Serpell L. Systematic Review: Are Overweight and Obese Individuals Impaired on Behavioural Tasks of Executive Functioning? *Neuropsychol Rev.* 2013; 23: 138–156.
- 130 van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2009; 1792: 470–481.
- 131 Chagnon YC, Pérusse L, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C. The Human Obesity Gene Map: The 1999 Update. *Obes Res.* 2000; 8: 89–117.
- 132 Yashon RK, Cummings MR. *Genética humana y sociedad.* Cengage Learning, 2010.
- 133 Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity.* 2006; 14: 529–644.
- 134 Gomez-Santos C, Hernandez-Morante JJ, Margareto J, Larrarte E, Formiguera X, Martínez CM et al. Profile of adipose tissue gene expression in premenopausal and postmenopausal women: site-specific differences. 2011. doi:10.1097/gme.0b013e31820641da.
- 135 IntraMed - Artículos - Determinantes fisiológicos y culturales de la conducta alimentaria. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=87412> (accessed 30 May2017).

- 136 Tarabashkina L, Quester P, Crouch R. Food advertising, children's food choices and obesity: interplay of cognitive defences and product evaluation: an experimental study. *Int J Obes.* 2016; 40: 581–586.
- 137 Rosengren A, Lissner L. The sociology of obesity. *Front Horm Res.* 2008; 36: 260–70.
- 138 Sharma M, Majumdar PK. Occupational lifestyle diseases: An emerging issue. *Indian J Occup Environ Med.* 2009; 13: 109–12.
- 139 Extremera Pacheco N, Fernández Berrocal P. *Inteligencia emocional y educación : Psicología.* Primento Digital Publishing, 2016.
- 140 Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev.* 1977; 84: 191–215.
- 141 Bandura A, Simon KM. The role of proximal intentions in self-regulation of refractory behavior. *Cognit Ther Res.* 1977; 1: 177–193.
- 142 Champagne CM. The usefulness of a Mediterranean-based diet in individuals with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2009; 9: 389–95.
- 143 Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med.* 2002; : 47S–59S.
- 144 French SJ, Cecil JE. Oral, gastric and intestinal influences on human feeding. *Physiol Behav.* 2001; 74: 729–34.
- 145 Holsen LM, Lawson EA, Blum J, Ko E, Makris N, Fazeli PK, et al. Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* 2012; 37: 322–32.
- 146 Hernández Morante JJ, Cara Salmerón V, Rubio Moreno V. *Obesidad y Síndrome Metabólico: Aproximación etiológica y estudio de sus componentes en la Región de Murcia.* Editorial Académica Española: Madrid, 2012.
- 147 Lustig RH. The neuroendocrine control of Energy Balance. In: Freemark M (ed). *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment.* Springer Science, 2010.

- 148 Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense Sweetness Surpasses Cocaine Reward. *PLoS One*. 2007; 2: e698.
- 149 Gosnell BA, Levine AS. Reward systems and food intake: role of opioids. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33 Suppl 2: S54-8.
- 150 Madrid Pérez JA, Rol de Lama M de los A. *Cronobiología : básica y clínica*. Editec@Red, 2006.
- 151 Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *nt J Obes (Lond)*. 2008; 32 (1):121-8.
- 152 Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 349: 91–104.
- 153 Hardeland R, Madrid JA, Tan D-X, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res*. 2012; 52: 139–66.
- 154 Lopez A, Rol de Lama MA, Madrid JA. Ritmos biológicos en la nutrición y metabolismo. In: Madrid JA, Rol de Lama M de los A (eds). *Cronobiología básica y clínica*. Editec@Red: Madrid, 2006, pp 513–553.
- 155 Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 973–93.
- 156 Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, Burggraaf J, Frölich M, Schoemaker RC et al. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1706–12.
- 157 Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers ‘melatonin and cortisol’ and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav*. 2014; 123: 231–235.
- 158 Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol y Nutr*. 2012; 59: 50–61.
- 159 Gallant AR, Lundgren J, Drapeau V. The night-eating syndrome and obesity. *Obes Rev*. 2012; 13: 528–536.

- 160 Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes*. 2010; 34: 1667–1683.
- 161 Gumbs MCR, van den Heuvel JK, la Fleur SE. The effect of obesogenic diets on brain Neuropeptide Y. *Physiol Behav*. 2016; 162: 161–173.
- 162 Narnaware YK, Peter RE. Influence of diet composition on food intake and neuropeptide Y (NPY) gene expression in goldfish brain. *Regul Pept*. 2002; 103: 75–83.
- 163 Herichova I. Changes of physiological functions induced by shift work. *Endocr Regul*. 2013; 47: 159–70.
- 164 Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM et al. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Aug;17(8):1481-5.
- 165 Gonnessen HK, Rutters F, Mazuy C, Martens EA, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 689–697.
- 166 Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*. 2012; 4: 129ra43.
- 167 Nedeltcheva A V, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 126–33.
- 168 Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes*. 2014; 39: 39–44.
- 169 Stunkard A, Berkowitz R, Wadden T, Tanrikut C, Reiss E, Young L. Binge eating disorder and the night-eating syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20: 1–6.
- 170 Harb A, Levandovski R, Oliveira C, Caumo W, Allison KC, Stunkard, A et al. Night eating patterns and chronotypes: A correlation with binge eating behaviors. *Psychiatry Res*. 2012; 200: 489–493.
- 171 Moreno Esteban B., Monereo Megías S. ÁHJ. *Obesidad: la epidemia del siglo XXI*. 2ª. Madrid, 2000.

- 172 Willett WC. Is dietary fat a major determinant of body fat?. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 556S–562S.
- 173 Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005; 184: 291–318.
- 174 Stütz AM, Staszkiwicz J, Ptitsyn A, Argyropoulos G. Circadian expression of genes regulating food intake. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15: 607–15.
- 175 Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev.* 2013; 14: 2–18.
- 176 Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64: 135–68.
- 177 Liang J, Matheson BE, Kaye WH, Boutelle KN. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38: 494–506.
- 178 Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, King N, Blundell J. Validation of a new hand-held electronic data capture method for continuous monitoring of subjective appetite sensations. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011; 8: 57.
- 179 Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Ferris S, Elia M, et al. Description and evaluation of a Newton-based electronic appetite rating system for temporal tracking of appetite in human subjects. *Physiol Behav.* 2001; 72: 615–619.
- 180 Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med.* 1982; 12: 871–878.
- 181 Allison DB, Kalinsky LB, Gorman BS. A comparison of the psychometric properties of three measures of dietary restraint. *Psychol Assess.* 1992; 4: 391.
- 182 Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 327: 307–310.
- 183 Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med clínica.* 2007; 128: 184–96;

- 184 Ritchie JD, Miller CK, Smiciklas-Wright H. Tanita foot-to-foot bioelectrical impedance analysis system validated in older adults. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 1617–9.
- 185 Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976; 4: 97–110.
- 186 Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993; 22: 512–9.
- 187 Pérez-Llamas F, Garaulet M, Herrero F, Palma JT, Pérez de Heredia F, Marín R et al. [Multivalent informatics application for studies of the nutritional status of the population. Assessment of food intake]. *Nutr Hosp.* 2004; 19: 160–6.
- 188 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23: 469–480.
- 189 Hernandez-Morante JJ, Gomez-Santos C, Margareto J, Formiguera X, Martínez CM, González R, et al. Influence of menopause on adipose tissue clock gene genotype and its relationship with metabolic syndrome in morbidly obese women. *Age (Dordr).* 2012 Dec; 34(6): 1369–1380.
- 190 Hernandez-Morante JJ, Gomez-Santos C, Milagro F, Campión J, Martínez JA, Zamora S, et al. Expression of cortisol metabolism-related genes shows circadian rhythmic patterns in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33: 473–80.
- 191 Mayr S, Buchner A, Erdfelder E, Faul F. A short tutorial of GPower. *Tutor Quant Methods Psychol.* 2007; 3: 51–59.
- 192 Universit SG, Universit L. Manual for Chronos-Fit. 2016.
- 193 Araya Alpizar C, Galindo Villardon MP. Tamaño de la muestra en investigación clínica. *Med Clin (Barc).* 2009; 133: 26–30.
- 194 Galindo Muñoz JS, Jiménez Rodríguez D, Hernández Morante JJ. Diurnal rhythms of plasma GLP-1 levels in normal and overweight/obese subjects: lack of effect of weight loss. *J Physiol Biochem.* 2015; 71: 17–28.

- 195 da Silva Gasparotto G, Pereira da Silva M, Miranda Medeiros Cruz R, de Campos W. [overweight and physical activity practice associated with eating behavior of brazilian college students]. *Nutr Hosp*. 2015; 32: 616–21.
- 196 Remor E. Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol*. 2006; 9: 86–93.
- 197 Lopez-Lopez D, Vilar-Fernandez JM, Calvo-Lobo C, Losa-Iglesias ME, Rodriguez-Sanz D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R. Evaluation of Depression in Subacute Low Back Pain: A Case Control Study. *Pain Physician*. 2017; 20: E499–E505.
- 198 Bellon M, Taillardat E, Hörlin A-L, Delivet H, Brasher C, Hilly J, et al. Validation of a simple tool for anxiety trait screening in children presenting for surgery. *BJA Br J Anaesth*. 2017. doi:10.1093/bja/aex120.
- 199 Pinto-Meza A, Suárez D, Caseras X, Haro JM, Serrano-Blanco A, Torrubia R. Evaluación telefónica de los sistemas de activación e inhibición conductual. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009; 2: 66–71.
- 200 Delhom I, Gutierrez M, Lucas-Molina B, Meléndez JC. Emotional intelligence in older adults: psychometric properties of the TMMS-24 and relationship with psychological well-being and life satisfaction. *Int Psychogeriatrics*. 2017; 1–8.
- 201 Sarason IG SB. *Psicopatología: psicología anormal. El problema de la conducta inadaptada*. Pearson Educación, 2006.
- 202 Wechsler D. *WAIS-III: escala de inteligencia Wechsler para adultos-III. El Manual Moderno*, 1997.
- 203 Seisdedos Cubero N. *Manual d2. Test de Atención. Adaptación española*. TAE Ediciones: Madrid, 2002.
- 204 Sedó M. *FDT Manual de los conco dígitos. Publicaciones de psicología aplicada*. TEA Ediciones: Madrid, 2007.
- 205 De la Cruz M. Rey, *Test de copia de una figura compleja. Adaptación española*. TEA Ediciones: Madrid, 1980.
- 206 Gordillo León, F; Arana Martínez, JM; Salvador Cruz, J; Hernández Mestas L. Emoción y toma de decisiones: Teoría y aplicación de la Iowa Gambling Task. 2011; 333–353.

- 207 Moreno A. Demencia tipo Alzheimer , deterioro cognitivo y toma de decisiones. 2011; 1: 17–29.
- 208 Schulz K.F., Altman D.G., Moher D.M. for the CG. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: 698–702.
- 209 Kawashima R, Okita K, Yamazaki R, Tajima N, Yoshida H, Taira M, et al. Reading aloud and arithmetic calculation improve frontal function of people with dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60: 380–4.
- 210 Uchida S, Kawashima R. Reading and solving arithmetic problems improves cognitive functions of normal aged people: a randomized controlled study. *Age (Dordr)*. 2008; 30: 21–9.
- 211 Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Hashizume H, Akitsuki Y, Shigemune Y, et al. Brain Training Game Improves Executive Functions and Processing Speed in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2012; 7: e29676.
- 212 McDougall S, House B. Brain training in older adults: evidence of transfer to memory span performance and pseudo-Matthew effects. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2012; 19: 195–221.
- 213 Miller DJ, Robertson DP. Using a games console in the primary classroom: Effects of ‘Brain Training’ programme on computation and self-esteem. *Br J Educ Technol*. 2010; 41: 242–255.
- 214 Miller DJ, Robertson DP. Educational benefits of using game consoles in a primary classroom: A randomised controlled trial. *Br J Educ Technol*. 2011; 42: 850–864.
- 215 Dapcich V, Salvador Castell G, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J, Serra Majem L. Guía de la alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2004.
- 216 Rotge JY, Poitou C, Fossati P, Aron-Wisnewsky J, Oppert JM. Decision-making in obesity without eating disorders: a systematic review and meta-analysis of Iowa gambling task performances. *Obes Rev*. 2017.
- 217 Berthoud H-R. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71: 478–487.

- 218 Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 158–168.
- 219 Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Elia M, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr.* 2000; 84: 405–415.
- 220 Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N, Finlayson G, et al. The influence of physical activity on appetite control: an experimental system to understand the relationship between exercise-induced energy expenditure and energy intake. *Proc Nutr Soc.* 2011; 70: 171–180.
- 221 Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E, et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: E847–E855.
- 222 Brunger L, Smith A, Re R, Wickham M, Philippides A, Watten P et al. Validation of an iPad visual analogue rating system for assessing appetite and satiety. *Appetite.* 2015; 84: 259–63.
- 223 Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 38–48.
- 224 Wang JB, Patterson RE, Ang A, Emond JA, Shetty N, Arab L. Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27 Suppl 2: 255–62.
- 225 Garaulet M, Gómez-Abellán P, Albuquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 604–11.
- 226 Leidy HJ, Ortinau LC, Douglas SM, Hoertel HA. Beneficial effects of a higher-protein breakfast on the appetitive, hormonal, and neural signals controlling energy intake regulation in overweight/obese, 'breakfast-skipping,' late-adolescent girls. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 677–688.

- 227 Rose AK, Hardman CA, Christiansen P. The effects of a priming dose of alcohol and drinking environment on snack food intake. *Appetite*. 2015; 95: 341–348.
- 228 Salehi M, Kazemi A, Hasan Zadeh J. The effects of 6 isocaloric meals pattern on blood lipid profile, glucose, hemoglobin a1c, insulin and malondialdehyde in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Iran J Med Sci*. 2014; 39: 433–9.
- 229 Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2523–9.
- 230 Deshmukh-Taskar PR, Nicklas TA, O'Neil CE, Keast DR, Radcliffe JD, Cho S. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumption with nutrient intake and weight status in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110: 869–78.
- 231 McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 17302–7.
- 232 Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, Ovaskainen M-L, Kaartinen NE, Konttinen H, et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int*. 2012; 29: 920–7.
- 233 Ross KM, Graham Thomas J, Wing RR. Successful weight loss maintenance associated with morning chronotype and better sleep quality. *J Behav Med*. 2015; 39(3):465-71
- 234 Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 872–8.
- 235 Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, Masuda T, et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2010; 9: 17.

-
- 236 Byberg S, Hansen A-LS, Christensen DL, Vistisen D, Aadahl M, Linneberg A, et al. Sleep duration and sleep quality are associated differently with alterations of glucose homeostasis. *Diabet Med.* 2012; 29: e354-60.
- 237 Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology.* 1999; 140: 1687-94.
- 238 Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger B, Nessenius F, Napitupulu M, Schulte FH, et al. Gastric and intestinal satiation in obese and normal weight healthy people. *Physiol Behav.* 2014; 129: 265-71.
- 239 Mul JD, Begg DP, Barrera JG, Li B, Matter EK, D'Alessio DA, et al. High-fat diet changes the temporal profile of GLP-1 receptor-mediated hypophagia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 305: R68-77.
- 240 Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012; 22: 740-8.
- 241 García-Prieto MD, Tébar FJ, Nicolás F, Larqué E, Zamora S, Garaulet M. Cortisol secretory pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66: 185-91.
- 242 Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 643-51.
- 243 Carter S, Caron A, Richard D, Picard F. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 829-44.
- 244 Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 146-52.
- 245 Quilliot D, Böhme P, Zannad F, Ziegler O. Sympathetic-leptin relationship in obesity: effect of weight loss. *Metabolism.* 2008; 57: 555-62.

- 246 Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1597–604.
- 247 Bose M, Teixeira J, Olivan B, Bawa B, Arias S, Machineni S, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes*. 2010; 2: 47–55.
- 248 Mingrone G, Nolfo G, Gissey GC, Iaconelli A, Leccesi L, Guidone C, et al. Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia*. 2009; 52: 873–81.
- 249 Adam TCM, Jocken J, Westerterp-Plantenga MS. Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects. *Obes Res*. 2005; 13: 710–6.
- 250 Sridhar GR, Sanjana NSN. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016; 7: 515.
- 251 Muñoz JSG, Cañavate R, Hernández CM, Cara-Salmerón V, Morante JJH. The association among chronotype, timing of food intake and food preferences depends on body mass status. *Eur J Clin Nutr*. 2016. doi:10.1038/ejcn.2016.182.
- 252 Hermengildo Y, López-García E, García-Esquinas E, Pérez-Tasigchana RF, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Distribution of energy intake throughout the day and weight gain: a population-based cohort study in Spain. *Br J Nutr*. 2016; 115: 2003–2010.
- 253 Reeves S, Halsey LG, McMeel Y, Huber JW. Breakfast habits, beliefs and measures of health and wellbeing in a nationally representative UK sample. *Appetite*. 2013; 60: 51–7.
- 254 Arós F, Estruch R. Dieta mediterránea y prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Española Cardiol*. 2013; 66: 771–774.
- 255 Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: Potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2013; 17: 273–284.
- 256 Mori TA. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. *Food Funct*. 2014; 5: 2004–19.

- 257 Tamargo J, Delpón E, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M. Farmacología de los ácidos grasos omega-3. *Rev Española Cardiol.* 2006; 6: 3–19.
- 258 Burr ML. Secondary prevention of CHD in UK men: the Diet and Reinfarction Trial and its sequel. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66: 9–15.
- 259 Amor AJ, Serra-Mir M, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M et al. Prediction of Cardiovascular Disease by the Framingham-REGICOR Equation in the High-Risk PREDIMED Cohort: Impact of the Mediterranean Diet Across Different Risk Strata. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e004803.
- 260 Lorgeril M de, Salen P. Dietary Prevention of Coronary Heart Disease: The Lyon Diet Heart Study and After. In: *Nutrition and Fitness: Mental Health, Aging, and the Implementation of a Healthy Diet and Physical Activity Lifestyle.* KARGER: Basel, 2005, pp 103–114.
- 261 Arimura E, Pulong WP, Marchianti ACN, Nakakuma M, Abe M, Ushikai M et al. Deteriorated glucose metabolism with a high-protein, low-carbohydrate diet in db mice, an animal model of type 2 diabetes, might be caused by insufficient insulin secretion. *Eur J Nutr.* 2017; 56: 237–246.
- 262 Freeman TF, Willis B, Krywko DM. Acute Intractable Vomiting and Severe Ketoacidosis Secondary to the Dukan Diet©. *J Emerg Med.* 2014; 47: e109–e112.
- 263 Astrup A, Larsen TM, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet.* 2004; 364: 897–899.
- 264 Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes.* 2015; 39: 1188–1196.
- 265 Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, Waldman SA. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss. *ISRN Obes.* 2013; 2013: 1–7.
- 266 Lladó I. Dietas milagro: no es peso todo lo que reducen. 2015 doi:10.18567/sebbmdiv_RPC.2015.09.1.
- 267 Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 1–11.

- 268 Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, Tebar FJ. Weight loss and possible reasons for dropping out of a dietary/behavioural programme in the treatment of overweight patients. *J Hum Nutr Diet*. 1999; 12: 219–227.
- 269 Zamora Navarro S, PérezLlamas F. Errors and myths in feeding and nutrition: Impact on the problems of obesity. *Nutr Hosp*. 2013; 28: 818881.
- 270 Pizzato Galdino T, Oliveira de Lima VC, Matias de Souza I, Fayh PT. Abandonment to therapeutic diet on patients at risk cardiovascular in a health care clinic. *Nutr Hosp*. 2016; 33. doi:10.20960/nh.801.
- 271 Bellido Guerrero D, De Luis Román DA. *Manual de nutrición y metabolismo*. Ediciones Díaz de Santos, 2005.
- 272 Boeka A, Lokken K. Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008; 23: 467–474.
- 273 Prickett C, Brennan L, Stolwyk R. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obes Res Clin Pract*. 2015; 9: 93–113.
- 274 Jeong SK, Nam HS, Son MH, Son E-J, Cho KH. Interactive effect of obesity indexes on cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 19: 91–6.
- 275 Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Goldstein RZ, Alia-Klein N, et al. Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17: 60–5.
- 276 Flores Lázaro JC. Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2008; 8: 47–58.
- 277 Prehn K, Jumpertz von Schwartzberg R, Mai K, Zeitz U, Witte AV, Hampel D, et al. Caloric Restriction in Older Adults—Differential Effects of Weight Loss and Reduced Weight on Brain Structure and Function. *Cereb Cortex*. 2016; 27: bhw008.
- 278 Verdejo-García A, Pérez-Expósito M, Schmidt-Río-Valle J, Fernández-Serrano MJ, Cruz F, Pérez-García M, et al. Selective alterations within executive functions in adolescents with excess weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 1572–8.

- 279 Gunstad J, Spitznagel MB, Paul RH, Cohen RA, Kohn M, Luyster FS, et al. Body mass index and neuropsychological function in healthy children and adolescents. *Appetite*. 2008; 50: 246–251.
- 280 Kittel R, Schmidt R, Hilbert A. Executive functions in adolescents with binge-eating disorder and obesity. *Int J Eat Disord*. 2017: 1–9.
- 281 Sargénius HL, Lydersen S, Hestad K. Neuropsychological function in individuals with morbid obesity: a cross-sectional study. 20017 doi:10.1186/s40608-017-0143-7.
- 282 Pignatti R, Bertella L, Albani G, Mauro A, Molinari E, Semenza C. Decision-making in obesity: a study using the Gambling Task. *Eat Weight Disord*. 2006; 11: 126–32.
- 283 Davis C, Levitan RD, Muglia P, Bewell C, Kennedy JL. Decision-Making Deficits and Overeating: A Risk Model for Obesity. *Obes Res*. 2004; 12: 929–935.
- 284 Brogan A, Hevey D, O’Callaghan G, Yoder R, O’Shea D. Impaired decision making among morbidly obese adults. *J Psychosom Res*. 2011; 70: 189–196.
- 285 Fergenbaum JH, Bruce S, Lou W, Hanley AJG, Greenwood C, Young TK. Obesity and Lowered Cognitive Performance in a Canadian First Nations Population. *Obesity*. 2009; 17: 1957–1963.
- 286 Puzziferri N, Zigman JM, Thomas BP, Mihalakos P, Gallagher R, Lutter M, et al. Brain imaging demonstrates a reduced neural impact of eating in obesity. *Obesity*. 2016; 24.
- 287 Gettens KM, Gorin AA. Executive function in weight loss and weight loss maintenance: a conceptual review and novel neuropsychological model of weight control. *J Behav Med*. 2017. doi:10.1007/s10865-017-9831-5.
- 288 Ceriello A, Esposito K, La Sala L, Pujadas G, De Nigris V, Testa R, et al. The protective effect of the Mediterranean diet on endothelial resistance to GLP-1 in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 140.
- 289 MacLean PS, Wing RR, Davidson T, Epstein L, Goodpaster B, Hall KD, et al. NIH working group report: Innovative research to improve maintenance of weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23: 7–15.

- 290 Halyburton AK, Brinkworth GD, Wilson CJ, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, et al. Low- and high-carbohydrate weight-loss diets have similar effects on mood but not cognitive performance. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 580–7.
- 291 Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology.* 2010; 34: 222–9.
- 292 Siervo M, Nasti G, Stephan BCM, Papa A, Muscariello E, Wells JCK, et al. Effects of intentional weight loss on physical and cognitive function in middle-aged and older obese participants: a pilot study. *J Am Coll Nutr.* 2012; 31: 79–86.
- 293 Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MRP, dos Santos AX, Zambone MA, et al. Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 1104–1112.
- 294 Bryan J, Tiggemann M. The effect of weight-loss dieting on cognitive performance and psychological well-being in overweight women. *Appetite.* 2001; 36: 147–56.
- 295 Martin CK, Anton SD, Han H, York-Crowe E, Redman LM, Ravussin E, et al. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: results of a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res.* 2007; 10: 179–90.
- 296 Espeland MA, Rapp SR, Bray GA, Houston DK, Johnson KC, Kitabchi AE et al. Long-term impact of behavioral weight loss intervention on cognitive function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69: 1101–8.
- 297 Siervo M, Arnold R, Wells JCK, Tagliabue A, Colantuoni A, Albanese E, et al. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011; 12: 968–83.
- 298 Cheatham RA, Roberts SB, Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, Hyatt R et al. Long-term effects of provided low and high glycemic load low energy diets on mood and cognition. *Physiol Behav.* 2009; 98: 374–9.

-
- 299 Smith E, Whittingham C. Cognitive remediation therapy plus behavioural weight loss compared to behavioural weight loss alone for obesity: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18: 42.
- 300 Verbeken S, Braet C, Goossens L, van der Oord S. Executive function training with game elements for obese children: a novel treatment to enhance self-regulatory abilities for weight-control. *Behav Res Ther*. 2013; 51: 290–9.
- 301 Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Hashizume H, Nozawa T, Kambara T, et al. Brain training game boosts executive functions, working memory and processing speed in the young adults: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013; 8: e55518.
- 302 Lustig C, Shah P, Seidler R, Reuter-Lorenz PA. Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev*. 2009; 19: 504–22.
- 303 Goldstein J, Cajko L, Oosterbroek M, Michielsen M, Van Houten O, Salverda F. Video games and the elderly. *Soc Behav Personal an Int J*. 1997; 25: 345–352.
- 304 Basak C, Boot WR, Voss MW, Kramer AF. Can training in a real-time strategy video game attenuate cognitive decline in older adults? *Psychol Aging*. 2008; 23: 765–77.
- 305 Ackerman PL, Kanfer R, Calderwood C. Use it or lose it? Wii brain exercise practice and reading for domain knowledge. *Psychol Aging*. 2010; 25: 753–66.
- 306 Cheke LG, Simons JS, Clayton NS. Higher body mass index is associated with episodic memory deficits in young adults. *Q J Exp Psychol*. 2016; 69: 2305–2316.

X – ANEXOS

X – ANEXOS

Anexo 1. Características de la aplicación DIETAVISA® para monitorizar las variables subjetivas de apetito

El BQ Aquarius E5-Smartphone (Figura A1) se utilizó para llevar a cabo los dos experimentos, la modificación del desayuno (alta en carbohidratos y desayuno de alto contenido de grasa) y el experimento de condiciones de vida libre.

Este smartphone fue seleccionado por ser uno de los smartphones más vendidos y por el tamaño de la pantalla de 5 pulgadas, la cual en su orientación horizontal, nos permitió diseñar una escala visual de 99 mm, casi igual a la escala de 100 mm en papel.

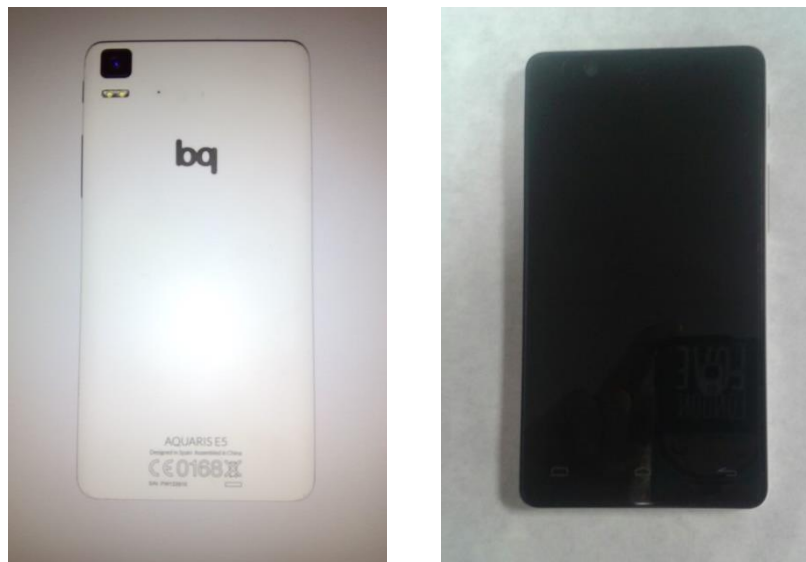


Figura A1. Smartphone BQ Aquaris E5 que se utilizó para realizar el análisis de la sensación de apetito

El icono de la aplicación se representa en la siguiente figura como Dietavisa® (Figura A2).



Figura A2. Icono final representado en la pantalla del smartphone de la nueva aplicación

Después de presionar este icono, se muestra una nueva pantalla para describir las Condiciones del Servicio y la Política de Privacidad (Figura A3).

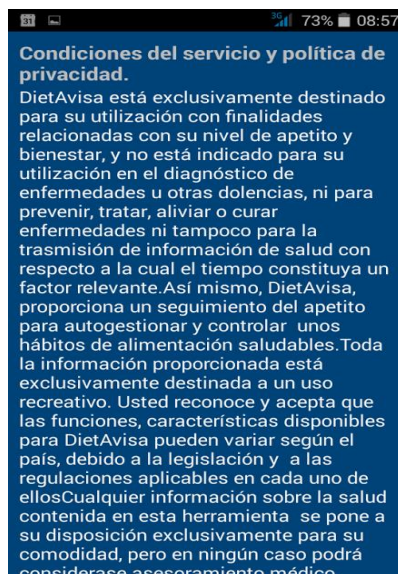


Figura A3. Imagen en pantalla que muestra los Términos del servicio y la Política de privacidad de la nueva aplicación

Una vez que el sujeto ha aceptado estas condiciones, se muestra una nueva pantalla para introducir el nombre de usuario y la contraseña (Figura A4).



Figura A4. Imagen de pantalla que muestra la introducción de las credenciales del usuario (nombre de usuario y contraseña) para garantizar la protección de datos

Estos datos son proporcionados previamente por el investigador, y fue diseñado para evaluar diferentes sujetos en el mismo teléfono celular sólo cambiando estas credenciales. Después de eso, aparecen cuatro pantallas para el registro de datos (Figura A5). Para pasar de una pantalla a otra es necesario pulsar el botón Continuar, lo que garantiza que los datos se registren correctamente. Finalmente, la última pantalla es una pregunta ficticia para analizar si el sujeto había comido algo antes de la última medición, para asegurar que las sensaciones de apetito registradas corresponden a la ingesta de alimentos.

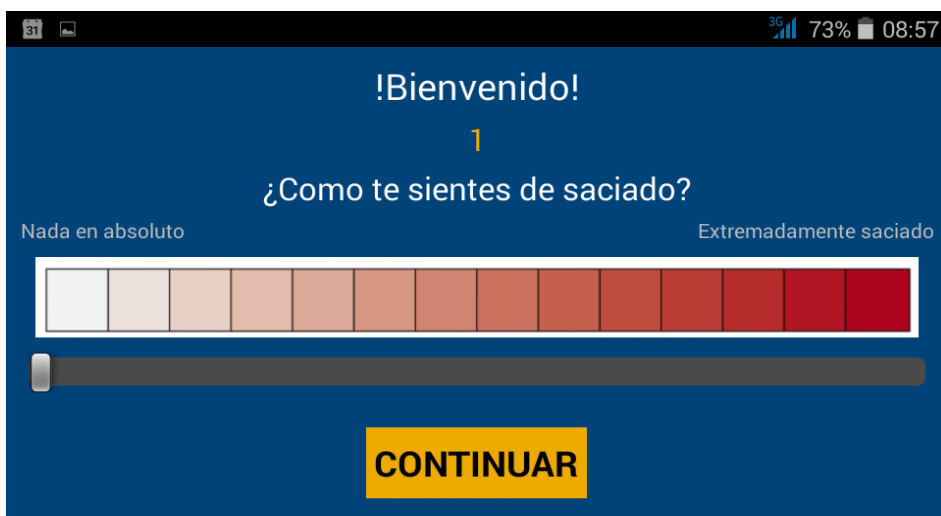
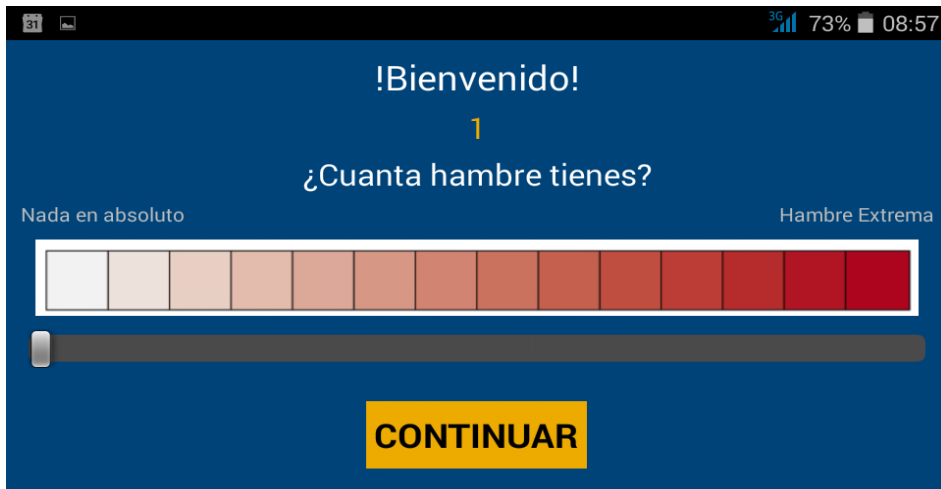




Figura A5. Imágenes de pantalla que muestran los diferentes pasos para la recopilación de datos

Anexo 2. Composición del desayuno rico en carbohidratos y rico en grasa

DESAYUNO RICO EN CARBOHIDRATOS	KCALORÍAS /porción	CARBOHIDRATOS (g)/porción	AZUCAR (g)/porción	PROTEINAS (g)/porción	GRASA (g)/porción	GRASA SATURADA (g)/porción	SAL (g)/porción	FIBRA (g)/porción
Leche desnatada (175 ml) (Central Lechera Asturiana)	84,00	14,80	14,80	5,60	0,13	0,09	0,09	0,00
Café(8g) (Saimaza)	18,20	3,30		1,20	0,04	0,02		0,00
Azúcar (4g) (Azucarera Española)	16,00	4,00		0,00	0,00	0,00		0,00
Plátano (105g) (Hacendado)	81,50	17,80		0,91	0,23	0,10		2,20
Galleta (80g; 40g/unidad) (All-Bran)	306,00	46,00	30,00	3,00	10,00	0,80	0,36	7,00
TOTAL	505,70	85,90	44,80	10,71	10,40	1,00	0,45	9,20
DESAYUNO RICO EN GRASA	KCALORÍAS /porción	CARBOHIDRATOS (g)/porción	AZUCAR (g)/porción	PROTEINAS (g)/porción	GRASA (g)/porción	GRASA SATURADA (g)/porción	SAL (g)/porción	FIBRA (g)/porción
Leche entera (175 ml) (Central Lechera Asturiana)	114,00	8,20	14,80	5,40	6,70	4,00	0,08	0,00
Café(8g) (Saimaza)	18,20	3,30		1,20	0,04	0,02		0,00
Azúcar (4g) (Azucarera Española)	16,00	4,00		0,00	0,00	0,00		0,00
Pan integral tostado (44g) (Hacendado)	174,00	28,80	2,00	5,50	3,30	0,40		3,50
Aceite de oliva (10 ml) (Carbonell)	90,00	0,00		0,00	10,00	1,46		0,00
Queso curado (30g) (Hacendado)	90,40	0,10		7,20	6,80	3,60	0,13	0,00
Barrita de cereales con manzana (20g) (Hacendado)	74,00	13,00	5,60	1,30	1,40	0,70		2,60
Nueces (30g) (Hacendado)	195,00	1,30		4,30	18,80	2,00		1,70
TOTAL	771,60	58,70	22,40	24,90	47,04	12,18	0,21	7,80

Anexo 3. Menú y composición nutricional media propuesto para el día de la extracción

	Desayuno* (10:00h)	Almuerzo (14:00h)	Comida (18:00h)	Merienda (21:00h)	Cena (21:00h)
Alimentos	- Café con leche o chocolate (opcional) - Pan tostado (60 g - 70 g) - Aceite de oliva (10 g) - Sal (1 g)	- Plátano	- Ensalada (200g) - Arroz con carne y verduras - Yogur	- Plátano	- Verduras asadas (calabacín, champiñones, pimientos, cebolla, berenjena) - Carne asada (120-140g) - Patata asada (150-175g) - Naranja
Energía (Kcalorías)	292	94	806	94	657
Carbohidratos (g)	30,6	20,6	81,1	20,6	47,7
Lípidos (g)	14,2	0,27	38,3	0,27	33,0
Proteínas (g)	5,8	1,0	29,4	1,0	35,2

*Inmediatamente después de la extracción de sangre

Anexo 4. Cartel publicitario de la Fase 4 del estudio

PROGRAMA DE PÉRDIDA DE PESO



Requisitos para la participación:

- Hombre o mujer con sobrepeso ($IMC \geq 25$)
- Edad: De 18-65 años inclusive

Comienzo
del estudio en **abril**

Para más info:

✉ uita.ucam@gmail.com

☎ **968278808**



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA

Unidad de Investigación de Transtornos
de la Alimentación (UITA)

Anexo 5. Test "Letras y Números"

13 Letras y números

TERMINACIÓN
0 puntos en los tres intentos de un elemento

PUNTUACIÓN
0 ó 1 en cada respuesta
Puntuación en cada elemento = Intento 1 + Intento 2 + Intento 3

COMENZAR

Intento	Elemento	Respuesta correcta	Punt. intento	Puntuación elemento
1	L-2 2-L	L-2 2-L	0	1
		6-P 6-P	0	1
		B-5 5-B	0	1
2	R-4-D 4-D-R	F-7-L 7-F-L	0	1
		H-1-8 1-8-H	0	1
		T-9-A-3 3-9-A-T	0	1
3	V-1-J-5 1-5-J-V	8-D-6-G-1 1-6-8-D-G	0	1
		7-N-4-L 4-7-L-N	0	1
		K-2-C-7-S 2-7-C-K-S	0	1
4	5-P-3-Y-9 3-5-9-P-Y	M-4-E-7-Q-2 2-4-7-E-M-Q	0	1
		W-8-H-5-F-3 3-5-8-F-H-W	0	1
		6-G-9-A-2-S 2-6-9-A-G-S	0	1
5	R-3-B-4-Z-1-C 1-3-4-B-C-R-Z	5-T-9-J-2-X-7 2-5-7-9-J-T-X	0	1
		E-1-H-6-R-4-D 1-4-8-D-E-H-R	0	1
		5-H-9-S-2-N-6-A 2-5-6-9-A-H-N-S	0	1
6	D-1-R-9-B-4-K-3 1-3-4-9-B-D-K-R	7-M-2-T-6-F-1-Z 1-2-6-7-F-M-T-Z	0	1
			0	1
			0	1
7	7-M-2-T-6-F-1-Z 1-2-6-7-F-M-T-Z		0	1
			0	1
			0	1

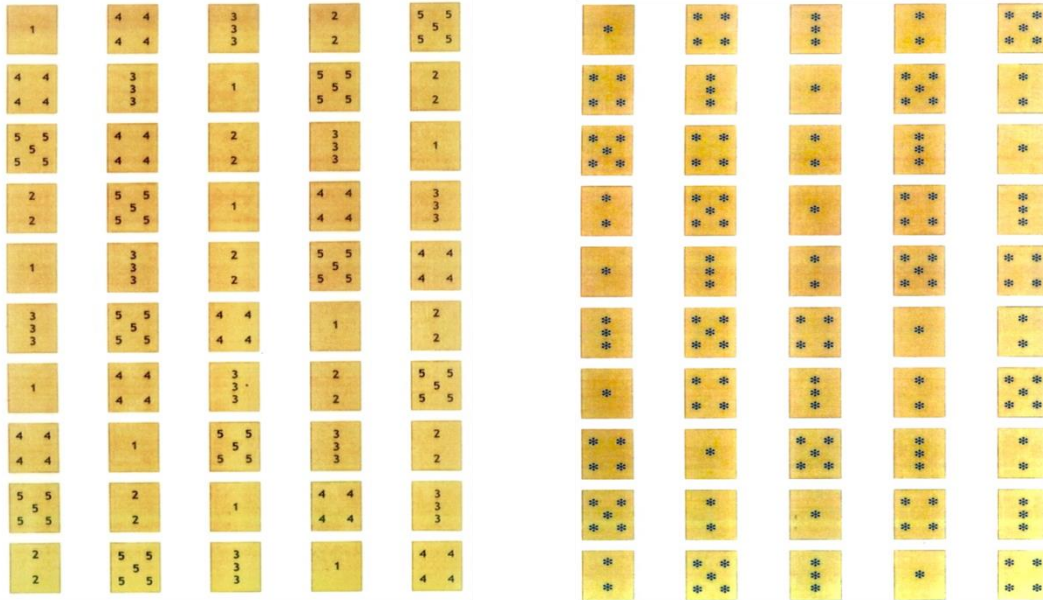
Puntuación directa (máxima=21)

Anexo 6. Test “d2”

MUY
IMPORTANTE
POR FAVOR,
NO ESCRIBA
NADA EN ESTA
FRANJA AZUL
O PUEDE
INVALIDAR
SU EJERCICIO

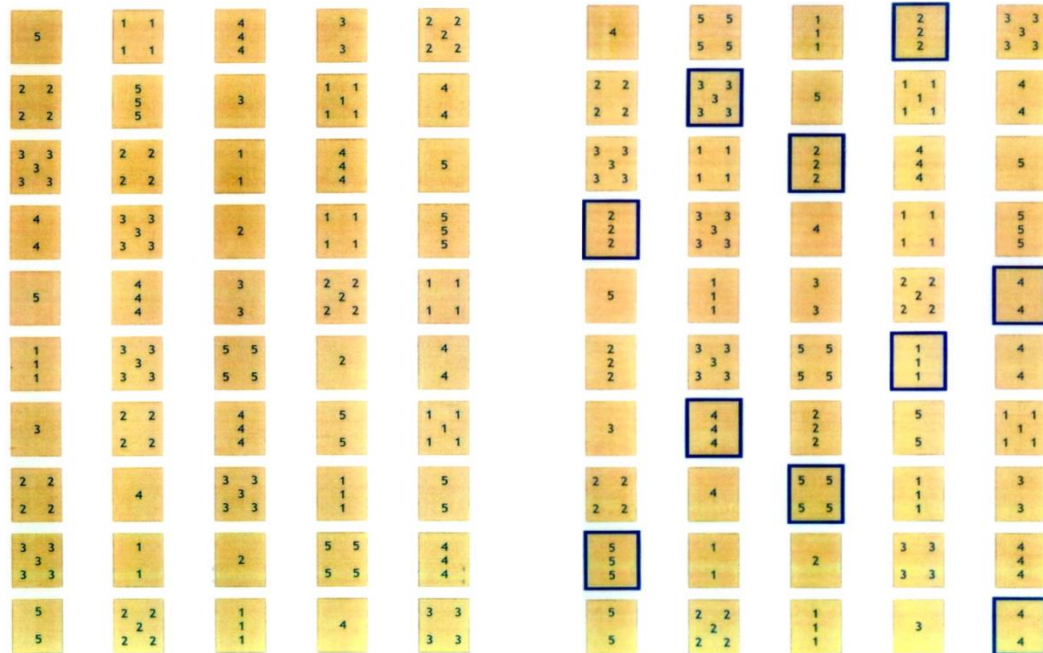
1 d d p p d d e e p p d d p p d d e e p p d d p p d d e e p p d d p p
2 p d p p d d p d p d a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p a a
3 e e d d e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p
4 e e p p d d p p e e d d e e p p e e d d e e p p e e d d e e p p e e d d e e
5 p d p p d d p d p d a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p a a
6 d d d d p p p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e
7 d d p p d d p p d d d d p p a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p
8 p d p p d d p d p d e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p
9 d d d d p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p
10 d d p p d d e e p p d d d d p p d d a a p p a a p p a a p p a a p p a a p p
11 p d p p d d e e p p d d p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p
12 e e d d e e p p p d p d e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e
13 d d p p d d e e p p a a d d p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e p p e e
14 p d p p d d a a d d p p d d p p d d p p d d p p d d p p d d p p d d p p

Anexo 7. Test “5-Dígitos”



Parte 1. Lectura

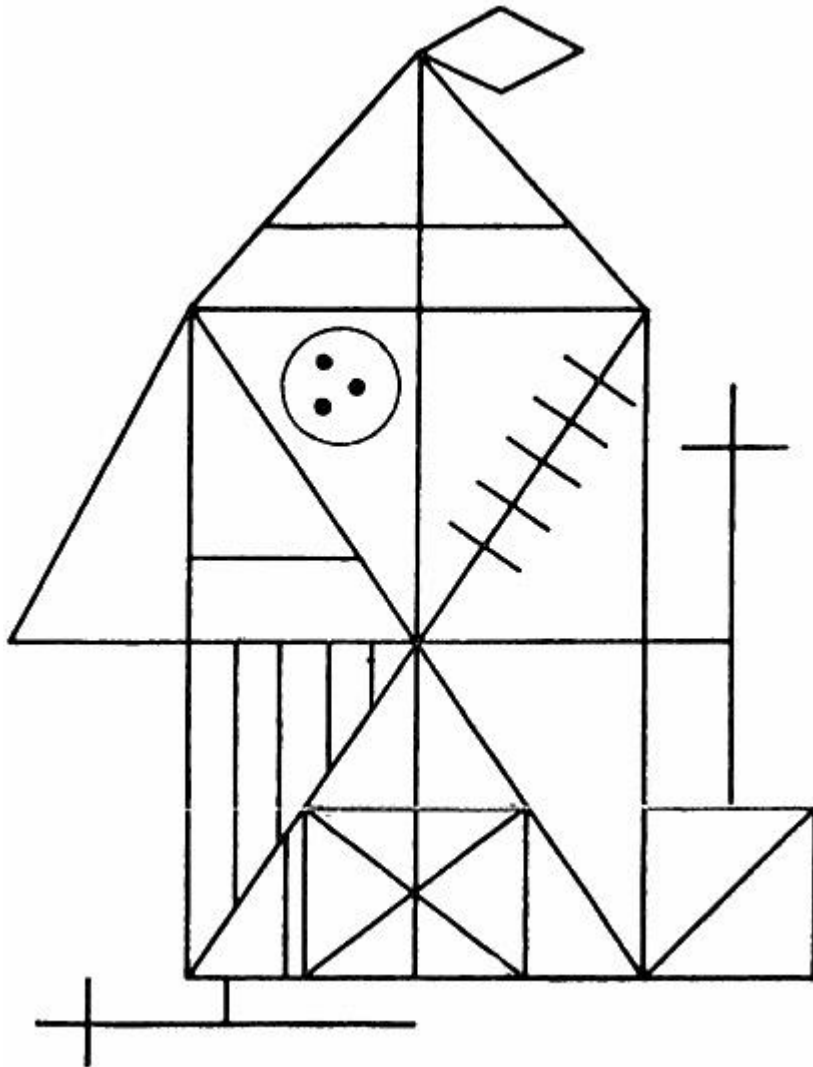
Parte 2. Conteo



Parte 3. Elección

Parte 4. Alternancia

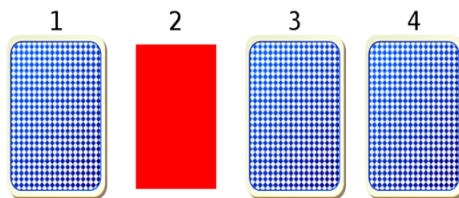
Anexo 8. Test "Figura de Rey"



Anexo 9. Imagen "Iowa Gambling Task"



Premio: \$ 100!



Anexo 10. Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 1 del presente proyecto



Nutr Hosp. 2016; 33(2):415-421 ISSN 0212-1611 - CODEN NUHOEE SVR. 318

Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Otros

Development and validation of a smartphone application to analyze subjective appetite variables

Desarrollo y validación de una aplicación para smartphones para analizar variables subjetivas de apetito

Juan José Hernández-Morante, Joaquín Santiago Galindo-Muñoz and María del Carmen Barberá-Ortega

Research Unit of Eating Disorders. Faculty of Nursing. Universidad Católica de Murcia. Murcia, Spain

Abstract

Introduction: Nowadays dietary treatment for obesity is not effective in most cases, probably because it is designed taking into account patient's total energy expenditure while other important circumstances such as hunger/satiety daily rhythms are usually not considered. New electronic devices may help in this regard.

Objective: The objective of the present work was to develop an accurate and reliable smartphone application to analyze subjective appetite variables.

Methods: Subjective appetite sensations were evaluated in 15 healthy volunteers by two different methods: paper and pen (P-P) and a new Android and iOS application. Appetite scores were completed every 30 minutes for 4 hours in two conditions: high-carbohydrate (HC) or high-fat (HF) breakfast. Secondly, subjects completed the new application every 30 minutes in free-living conditions.

Results: Our repeated measures ANOVA revealed no significant differences regarding method (P-P or new application) or meal (HC or HF) ($p > 0.05$ in all cases) for hunger, desire to eat or fullness scores. Correlation coefficients showed a high agreement between both methods (R^2 from 0.94-0.98). In addition, Bland-Altman test also revealed a high concordance between both methods. The application was also able to measure daily variation of subjective sensations under free-living conditions.

Conclusion: The smartphone application was able to accurately determine subjective appetite scores in both laboratory and free-living conditions. The application was able to detect the effect of meal and recovery of appetite during two different conditions, following HC or HF breakfasts, which confirm the suitability of this application to future studies conducted to evaluate appetite regulation in humans.

Key words:

Appetite. Electronic health record. Smartphone. Feeding behavior.

Resumen

Introducción: actualmente el tratamiento dietético de la obesidad no suele ser efectivo en muchos casos, probablemente porque se diseña fundamentalmente teniendo en cuenta el gasto energético mientras que otros aspectos relevantes, como los ritmos de hambre/saciedad, apenas son considerados. Los nuevos dispositivos móviles (*smartphones*) podrían ayudar a este respecto.

Objetivo: desarrollar una aplicación para *smartphones* con el fin de analizar variables subjetivas relacionadas con el apetito de forma precisa y fiable.

Métodos: se analizaron las sensaciones subjetivas de apetito de 15 voluntarios sanos mediante dos métodos: papel-lápiz (P-P) y una nueva aplicación para *smartphones*. Las sensaciones de apetito se analizaron cada 30 minutos durante 4 horas en dos situaciones: desayuno alto en carbohidratos (HC) y alto en grasas (HF). Además, los sujetos completaron la aplicación cada 30 minutos en condiciones ambientales.

Resultados: los datos derivados del ANOVA indican que no existieron diferencias respecto al método (P-P vs. aplicación) o comida (HC vs. HF) ($p > 0.05$) para las puntuaciones de hambre, deseo de comer y saciedad. Los coeficientes de regresión mostraron una elevada concordancia (R^2 : 0.94-0.98). El test de Bland-Altman también reveló una alta reciprocidad entre ambos métodos. Además, la aplicación fue capaz de medir las variaciones subjetivas de apetito en condiciones ambientales.

Conclusión: la aplicación para *smartphones* fue capaz de determinar de forma fiable y precisa las variables subjetivas de apetito tanto en condiciones de laboratorio como ambientales, lo que confirma la idoneidad de esta aplicación para llevar a cabo futuros estudios en los que se evalúe la regulación del apetito en humanos.

Palabras clave:

Apetito. Registro electrónico. Smartphone. Comportamiento alimentario.

Received: 03/09/2015
Accepted: 21/01/2016

Hernández-Morante JJ, Galindo-Muñoz JS, Barberá-Ortega MC. Development and validation of a smartphone application to analyze subjective appetite variables. Nutr Hosp 2016;33:415-421

Correspondence:

Juan José Hernández Morante. Facultad de Enfermería. Universidad Católica de Murcia. Campus de Los Jerónimos, s/n. 30107 Guadalupe, Murcia. Spain
e-mail: jjhernandez@ucam.edu

INTRODUCTION

Obesity has become the main community health problem in Spain and in most developed countries (1). So far, treatment options are scarce and frequently unsuccessful. For subjects with a BMI > 40, surgical and pharmacological therapies are available but, on the other hand, overweight (BMI: 25-29.9) and moderate obese (BMI: 30-39.9) subjects must follow a behavioral modification therapy, which consist of a hypocaloric diet with an increase of physical activity energy expenditure (2). However, although great advances have been developed in the last years regarding dietary treatments, including group therapy or cognitive-behavioral therapies (3), most patients still fail to achieve the weight loss originally intended (4). This situation might be a consequence of the diet design in itself, since nowadays diet compositions are primarily designed on the base of subject's daily calorie expenditure and patient's food preferences. Furthermore, appetite sensations are not usually taken into account (2). In addition, other important issues like hunger/satiety circadian rhythm are not considered (5) probably because these variables are difficult to assess.

Nevertheless, it is important to keep in mind that although appetite (or hunger/fullness variations) is determined by a complex and reciprocal interaction of genetic, neuroendocrine, environmental and psychological factors (6), it is ultimately a subjective variable and thus it is difficult to assess. These subjective variables, such as pain or sadness, are evaluated in clinical and research settings through visual analogue scales (7), providing valuable information on sensations. However, one important limitation of this method lies in the fact that patients must be closely monitored, so there are important limitations to obtain data on free-living conditions. Fortunately, new electronic devices or smartphones may help in this regard.

Therefore, the objective of the present work was to develop and validate a new Android and iOS application for smartphones to easily assess both single and rhythmical appetite subjective sensations, helping patients and health professionals understand their appetite daily rhythms.

MATERIAL AND METHODS

SUBJECTS

Fifteen healthy volunteers (10 women and 5 men) with a mean body mass index (BMI) of 23.6 (95% CI: 20.4-26.8) were recruited by means of e-mail and advertisements. Table I summarizes the general characteristics of the population studied.

Subjects with clinically significant illness, including type 2 diabetes, kidney or hepatic diseases, and those taking any medication known to affect body weight (thyroid hormone, corticosteroids, etc.) were excluded. Subjects who were under dietary treatment prior to participation in the present study were also excluded.

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg with the subject in underwear, and height was measured to the nearest centimeter. From this data, BMI was calculated. Body fat percen-

tage was also calculated by bioimpedance with a Tanita® BC-418 (Tanita Corporation, Tokyo, Japan) in order to exclude possible subjects with normal BMI but excess of body fat.

The survey was carried out from June to December 2014, with previous written authorization from the Catholic University of Murcia Ethics Committee. Patients were informed about the design of this study orally and in written form. An explanation of the research project with regard to ethics was also provided, specifying the aim of the results obtained, ensuring confidentiality and anonymity of the data and conforming to the Helsinki Declaration Agreement.

DESIGN

The present work comprises 2 different experiments. First, a within-subject crossover study was conducted, using time (11 points), meal (HC and HF) and method (P&P and the new application) as independent factors. The 15 subjects were evaluated in 2 experimental days, separated by 7 days. All participants performed two identical experimental procedures using both high carbohydrates (HC) and high fat (HF) meal manipulations, in alternative sequence as previously designed by a Latin square procedure (8). Secondly, these subjects followed a free-living experiment in which they were invited to assess their appetite sensations every 30 minutes during waking hours.

Sample size was estimated according to the variance observed in previous works (8,9). A minimum sample size of 12 subjects

Table I. General characteristics of the population studied

	Population studied (n = 15)	CI (95%)
<i>Clinical characteristics</i>		
Age	24 ± 2	(20-28)
Height (cm)	169 ± 2	(166-173)
Weight (kg)	68,2 ± 5,3	(56,9-79,5)
BMI	23,6 ± 1,5	(20,4-26,8)
Body fat (%)	24,8 ± 2,1	(20,3-29,2)
RMR (Kcal/day)	1,555 ± 101	(1,318-2,134)
<i>Three factor eating questionnaire</i>		
Cognitive Restriction of eating	7,0 ± 1,2	(4,2-9,8)
Hunger	9,8 ± 1,7	(6,1-13,6)
<i>Eating attitudes test</i>		
Diet	7,1 ± 1,7	(3,3-10,9)
Bulimic symptoms	0,8 ± 0,6	(- 0,6-2,1)
Oral control	3,8 ± 1,2	(1,2-6,3)
Total Score	11,6 ± 2,2	(6,7-16,4)

Mean ± sd. CI: confidence interval. BMI: body mass index. RMR: resting metabolic rate.

was estimated. Finally, our sample size yielded > 80% power that allowed us to detect true within-group differences with an effect size of partial $\eta^2 \geq 0.5$.

SUBJECTIVE APPETITE SCORES

Subjective appetite sensation was analyzed by two different methods. Classical pen and paper (P-P) method consists on a visual analogue scale (VAS) of 100 mm of length (9). The new application (Dietavisa[®]) was presented in a BQ Aquarius 5 smartphone (supplemental data 1; <http://www.nutricionhospitalaria.org/nutricion-hospitalaria-vol-33-n2-contenido-adicional/>) with three different screens for every question. Participants were invited to read the question and then move a cursor along a horizontal line. The cursor may be also displayed by a single selection. Once the participants have confirmed that the cursor was in the "real" subjective appetite sensation, they might press a "continue" button to confirm their responses. The horizontal dimension of the new application scale was of 100 pixels of length (99 mm).

Participants were presented with a series of questions accompanied by horizontal lines anchored at each end by the words "Not at all" (translated from the Spanish "*Nada en absoluto*") and "Extremely" (translated from "*Extremadamente*"). The order and wording of the sentences was identical in the two methods: "How hungry do you feel now?" ("*¿Cuánta hambre sientes ahora?*"), "How full do you feel now?" ("*¿Cómo te sientes de saciado ahora?*") and, finally, "How strong is your desire to eat now?" ("*¿Cómo de fuerte es tu deseo de comer ahora?*").

Volunteers completed the two different methods alternatively attending to the Latin square and one method was removed from the sight to ensure they could not compare their responses with the previous method. Each of the three questions was presented individually to the volunteers who were not able to progress to the next question until the current VAS was correctly completed.

For the free-living study, volunteers were asked to complete the smartphone application immediately before breakfast (considered as baseline) and every 30 minutes during waking hours. The smartphone alarm was programmed to alert volunteers to respond to the smartphone application.

HIGH-CARBOHYDRATE (HC) AND HIGH-FAT (HF) BREAKFAST COMPOSITION

The subjects were interviewed at 08:00 after an overnight fast to analyze baseline appetite sensations. Immediately, participants were invited to eat a fixed breakfast meal consisted on commercially available foods. High-carbohydrate (HC) breakfast had a mean energy content of 506 Kcal (2073 KJ), with a relative contribution of energy from carbohydrates, fat and protein of 71%, 20% and 9% respectively. On the other hand, high fat (HF) breakfast was of 770 Kcal (3164 KJ), with a composition of 31% carbohydrates, 56% fat and 13% protein. Calories were estimated to approximately deliver a 20% of their daily energy expenditure (as estimated as RMR x 1.6).

Four hours after the subjects had finished their breakfast, volunteers were provided *ad libitum* with a fixed meal. Average meal composition was of 41% carbohydrates, 50% fat and 9% proteins (average weight 270 g). The meal was also composed by commercially available products, with a mean energy content of 610 Kcal (2,501 KJ). Subjects were instructed to eat as much as they felt comfortable. The precise composition of breakfasts and fixed meal is available as supplemental data 2 (<http://www.nutricionhospitalaria.org/nutricion-hospitalaria-vol-33-n2-contenido-adicional/>).

EATING ATTITUDES

To evaluate the subjects' eating habits and to exclude possible patients with eating disorders symptoms, eating attitudes test-26 (EAT-26) and three factors eating questionnaire (TFEQ) test were performed.

The Eating Attitudes Test-26 (EAT-26) is a standardized measure of symptoms and characteristics of eating disorders (10). For most of the questions, participants indicated the extent to which items were true for them ("I find myself preoccupied with food") using a Likert-scale ranging from (0) "never" to (3) "always". This questionnaire includes three subscales (Diet, Bulimic symptoms and Oral control). Overall scores were calculated using a standardized system of summing responses ($\alpha = 0.83$) (10).

The Three Factor Eating Disorder Questionnaire (TFEQ) is a 51-item self-report questionnaire that assesses dietary restraint, loss of control over eating, and subjective feelings of hunger. This measure comprises three subscales (Cognitive Restraint, Disinhibition and Susceptibility to Hunger). This measure demonstrates adequate internal consistency (Cronbach's alpha ranging from 0.79 to 0.92) and good convergent and discriminant validity (11).

STATISTICAL ANALYSIS

General characteristics data are presented as mean \pm sem and the 95% confidence interval. Pearson correlation coefficients were calculated between the AUC of P-P and EVA-APP methods for "hunger", "fullness" and "desire to eat" variables. Repeated measures ANOVA with a within-subjects factor design (time x method x meal) was conducted for the subjective appetite variables studied. A *post-hoc* Bonferroni's correction test was performed for time factor. The same procedure was performed using gender, age and BMI as covariates in an ANCOVA analysis, but our data reflected no association or effect of these variables on the VAS scores, probably because the homogeneity of the subjects studied. Bland & Altman test (12) was also used to evaluate the concordance degree between P-P and EVA-APP methods. This test was calculated for every time evaluated and every appetite variable ("hunger", "fullness" and "desire to eat"). All statistical analyses were carried out using SPSS for windows (release 21.0; SPSS Inc, Chicago, US).

RESULTS

As shown in figure 1, our data indicated that there were no significant differences regarding method (P-P or new application) or meal (high carbohydrates or high fat) ($p < 0.05$ in all cases) for hunger score. There was a similar trend for "desire to eat" scores (data not shown). Furthermore, figure 1 illustrates the profile of "fullness", which showed the same situation, specifically, there were no differences between methods or meals. In all subjective appetite variables studied, there was a significant effect of time, with higher ratings of "hunger" and "desire to eat" and lower ratings of "fullness" as subjects moved from baseline (after breakfast).

Table II shows the correlation coefficients (r^2) among AUCs for the variables studied. Attending to data obtained, both methods showed an extremely high correlation, since the coefficients vary from 0.94 for "hunger" in HF and 0.98 for "desire to eat" in HC. Correlation coefficients were very similar between HF and HC.

To further analyze the validity of our smartphone application, Bland-Altman test was carried out (Fig. 2). In this regard, our data reflected a high agreement degree between both methods. Specifically, only baseline "fullness" score slightly rely below the confidence interval ($\pm 1.96 \times SD$).

A brief evaluation questionnaire was conducted to analyze the ease of use and preference of the new application. All participants ($n = 15$) considered more attractive the smartphone application. All subjects except one also preferred the new app. Moreover, 80% of subjects ($n = 12$) considered the smartphone application easier to use and more reliable.

On the other hand, figure 3 represents the daily rhythm of the three appetite related variables studied in 4 volunteers. There was a large drop in subjective "hunger" and an elevation of "full-

ness" immediately after a meal, which seems to indicate that the smartphone application was able to measure daily variations on subjective appetite sensations.

Finally, data derived from the different tests used confirmed that no subjects showed eating disorder symptoms, since EAT 26 score was not higher than 20 points in any subject. Finally, a positive and significant correlation was observed between AUC_{app} for "hunger" and the dimension "susceptibility to hunger" of the TFEQ test ($r = 0.600, p = 0.039$), whereas a negative correlation was observed with the AUC_{app} for "fullness" ($r = -0.598, p = 0.040$), which taken as a whole seems to support the validity of the obtained data through the new EVA-APP application.

DISCUSSION

The present work was carried out with the objective of developing a new tool to analyze subjective appetite variables by administering a visual analogue scale (VAS) electronically with

Table II. Correlation coefficients between P-P and EVA-APP for 'hunger', 'fullness' and 'desire to eat' AUC

	High carbohydrates		High fat	
	R^2	p value	R^2	p value
Hunger	0.96	< 0.001	0.94	< 0.001
Fullness	0.94	< 0.001	0.98	< 0.001
Desire to eat	0.98	< 0.001	0.95	< 0.001

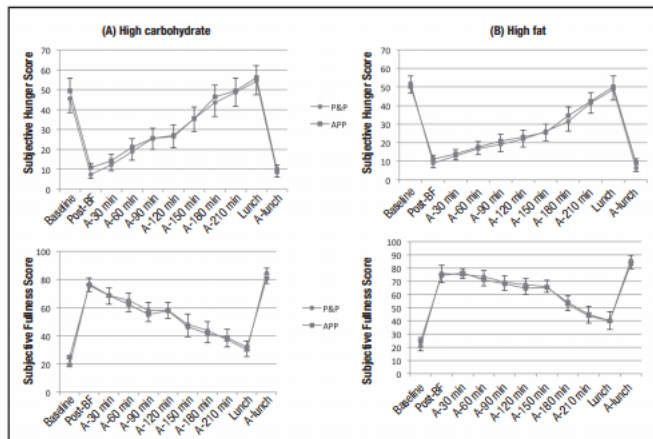


Figure 1. Comparison of subjective hunger ratings using P-P and EVA-APP on the high-carbohydrate (A) and high-fat (B) breakfast days. Data show mean \pm sem.

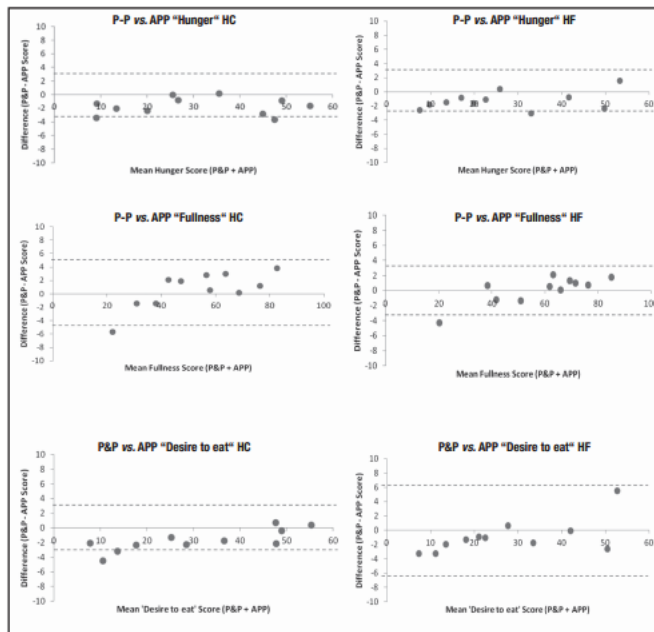


Figure 2.

The Bland-Altman analysis showing the bias, limits of agreement, and $\pm 1.96 \times \text{SD}$ values of the estimated hunger ratings on the high carbohydrate (HC) and high fat (HF) days by P-P and EVA-APP. Y-axis represents the difference between the measured and the predictive values. X-axis represents the mean of the measured and predictive values.

a friendly and easy to use graphical environment and, what is most important, an application that might be able to measure patients' appetite rates without being subjected to direct laboratory observation.

The first step in the development of any new methodology to obtain any data is to measure its reliability and validity. To this regard, our correlation data, and specially, the data derived from our Bland & Altman analysis allow us to confirm that the data obtained through our application is, at least, as reliable as data obtained through the classical paper and pen method.

Nowadays, modern lifestyle have produced drastic changes in the way we eat, which has led to an increase in the number of subjects suffering from overweight or obesity (13). For this reason, the appetite regulation system has been intensely studied by the scientific community and great advances have been performed. Special attention deserves the role of certain hormones, including hunger (ghrelin) and satiety signals (CCK, GLP-1) originated for the gastrointestinal tract, or other central effectors like the neuropeptidergic (NPY, AgRP), monoaminergic (dopamine) and endocannabinoid systems (14), among others.

At first, it might seem that measuring these hormones would be enough to analyze the appetite of these subjects. However, we

have been able to recently demonstrate a hormone-resistance state of anorexigenic signals in overweight/obese subjects (15). Therefore, our previous study has revealed that although subjects with an excess of body weight have a higher plasma level of anorexigenic hormones, they eat a higher amount of food and calories (15). This issue reflects the difficulty of measuring appetite, as it depends on numerous factors, including physiological, psychological, educational and even social factors.

The evaluation of these subjective variables such as pain or appetite was traditionally conducted through VAS and data were collected with the use of classical paper and pen (P-P) (9). However, several authors have previously pointed several drawbacks of this methodology. For instance, the integrity of data cannot be checked or verified, questionnaires may be mislabeled and tabulation of data is especially time-consuming (8,9,16). But in our opinion, the most important caveat of P-P methodology is that in long studies (involving more than 24 h) and/or in free-living conditions, subjects often forget to complete the questionnaires at certain times, which imply the lack of relevant data.

To try to avoid these caveats, several authors and especially the group of Blundell et al. have brought great advances about the development of electronic appetite rating systems (8,9) but, to

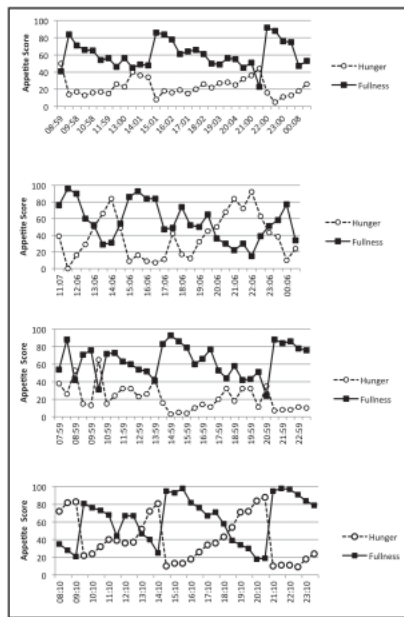


Figure 3.

Subjective "hunger", "fullness" and "desire to eat" tracked on the smartphone application EVA-APP during waking hours in 4 volunteers in free-living conditions. Y-axis represents VAS scores and X-axis represents daytime. X-axis varies among subjects.

our knowledge, the greatest inconvenience of these previous applications relies on the fact that they are not compatible with present smartphones. Thus, although these applications are quite accurate and reliable they have a disadvantage, which is related to the fact that subjects under study must stay in the laboratory or otherwise carry an external device (like a palmtop) to obtain data. While this situation is quite interesting and have brought a great amount of relevant bibliography regarding appetite regulation (17,18), it could be also interesting to evaluate the appetite rhythms in free living conditions, which may reflect, in a more realistic way, the daily variation of hunger and fullness sensations of the evaluated subjects. This is a key point, since it is tempting to hope that knowing the subjects' daily appetite rhythms, particularly of overweight and obese patients, will allow us to design better hypocaloric diets and increase the effectiveness and adherence of hypocaloric treatment for these subjects.

For this reason, Brunger et al. have recently developed an iPad visual analogue rating system for assessing appetite and satiety

similar to the application of the present study (19). However, access to iPad devices is not as widespread as the use of smartphones so, in our opinion, the development of our application may be much more accessible to the general population.

The present work is not absent from limitations. For instance, we did not perform a test-retest analysis to assess reliability of the new application on different time-points. However, this situation may be offset taking into account that the two different experimental days showed strong similarities. Furthermore, it might seem that the sample size was small but previous studies have demonstrated that a sample size of $n = 12$ is enough to detect a within-subject difference > 10 mm, a criterion appropriate to detect variations in appetite ratings due to technical or physiological differences (20). Particular attention should be paid to potential biases due to the subjects and the design of this study. For instance, our sample was composed by healthy volunteers and only two of them were overweight. Therefore, the validity of our application to evaluate subjective appetite ratings in overweight or obese subjects is still uncertain. Moreover, all subjects were young and familiar with smartphones. In older age groups with less knowledge of new technologies prior training may be necessary to effectively assess appetite sensations in these subjects.

In conclusion, the new smartphone application developed in the present study was able to accurately determine subjective appetite scores in both laboratory and free-living conditions. In addition, the new application was able to detect the effect of meal and recovery of appetite during two different conditions, which confirms the suitability of this application for further studies conducted to evaluate appetite regulation in humans. Our data also showed no differences between the gold standard P-P method and our smartphone application. Taking into account that our application is easily installable in any iOS or Android smartphone, it is logical to expect that the data collected will allow us and other researchers to easily evaluate patients' appetite sensations.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was partially supported by the PMAFI 14/02 Project of the Catholic University of Murcia. We would like to thank Rafael Ruiz San Martín for his assistance on the smartphone application development. We also like to thank all volunteers that participated in the present study. Finally, we would like to thank KFTO-Vending S.L. for their support with commercial foods.

REFERENCES

1. Franco Sassi. Obesity and the economics of fat: fit not fat. Paris: OCDE Publishing; 2010.
2. Gargallo-Fernández M, Breton-Lesmes I, Basulto-Marset J, Quiles-Izquierdo J, Formiguera-Sala X, Salas-Salvado J. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity treatment (IMII). *Nutr Hosp* 2012;27(3):833-64.

3. Rieger E, Treasure J, Swinbourne J, Adam B, Manns C, Caterson I. The effectiveness of including support people in a cognitive behavioural weight loss maintenance programme for obese adults: study rationale and design. *Clin Obes* 2014;4(2):77-90.
4. Calleja-Fernández A, Vidal-Casariago A, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD. One-year effectiveness of two hypocaloric diets with different protein/carbohydrate ratios in weight loss and insulin resistance. *Nutr Hosp* 2012;27(6):2093-101.
5. Hernández-Morante JJ, Gómez-Santos C, Millagro F, Campión J, Martínez JA, Zamora S, et al. Expression of cortisol metabolism-related genes shows circadian rhythmic patterns in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(4):473-80.
6. Sohn JW, Elmquist JK, Williams KW. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends Neurosci* 2013;36:504-12.
7. Whybrow S, Stephen JR, Stubbs RJ. The evaluation of an electronic visual analogue scale system for appetite and mood. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(4):558-60.
8. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, King N, Blundell J. Validation of a new hand-held electronic data capture method for continuous monitoring of subjective appetite sensations. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:57.
9. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Ferris S, Eila M, et al. Description and evaluation of a Newton-based electronic appetite rating system for temporal tracking of appetite in human subjects. *Physiol Behav* 2001;72(4):615-9.
10. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test. Psychometric features and clinical correlates. *Psychological Medicine* 1982;12:871-8.
11. Allison DB, Kalinsky LB, Gorman BS. A comparison of psychometric properties of three measures of dietary restraint. *Psychological Assessment* 1992;4:391-8.
12. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreements between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;50:72-92.
13. Berthoud HR. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc Nutr Soc* 2012;71:478-87.
14. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:158-68.
15. Galindo-Muñoz JS, Jiménez-Rodríguez D, Hernández-Morante JJ. Diurnal rhythms of plasma GLP-1 levels in normal and overweight/obese subjects: lack of effect of weight loss. *J Physiol Biochem* 2015;71(1):17-28.
16. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Eila M, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr* 2000;84(4):405-15.
17. Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N, Finlayson G, et al. The influence of physical activity on appetite control: an experimental system to understand the relationship between exercise-induced energy expenditure and energy intake. *Proc Nutr Soc* 2011;70(2):171-80.
18. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb DL, Hellsröm PM, Naslund E, et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;96(5):E847-55.
19. Brunger L, Smith A, Re R, Wickham M, Philippides A, Watten P, et al. Validation of an iPad visual analogue rating system for assessing appetite and satiety. *Appetite* 2015;84:259-63.
20. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(1):38-48.

Anexo 11. Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 2 del presente proyecto

European Journal of Clinical Nutrition (2016), 1–7
 © 2016 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0954-3007/16
www.nature.com/ejcn

ORIGINAL ARTICLE

The association among chronotype, timing of food intake and food preferences depends on body mass status

JSG Muñoz¹, R Cañavate¹, CM Hernández², V Cara-Salmerón³ and JJH Morante¹

BACKGROUND/OBJECTIVES: Previous studies have shown that individuals with circadian preferences for the evening (wake up later and reach maximum activity in the afternoon) have distorted dietary habits and misregulated body weight. Therefore, the present study was conducted to analyse the possible relationships between ‘morningness’ or ‘eveningness’ (chronotype), dietary habits and the level of obesity.

SUBJECTS/METHODS: Among 400 participants, 171 subjects finished the follow-up period and were evaluated. Anthropometric, clinical and dietary parameters were analysed; the Horne–Östberg test was used to determine chronotype. A hypocaloric-behavioural intervention was performed in the overweight/obese subjects.

RESULTS: In normal-weight subjects, the morningness group ingested most of their energy and nutrients at breakfast and lunch, whereas the eveningness group showed a higher intake at dinner, corresponding with their chronotypes. A significant interaction was revealed between chronotype and body mass index regarding the energy and nutrients consumed at dinner ($P < 0.05$ in all cases), as in the normal-weight subjects the evening food intake was higher in the eveningness group, but in the overweight subjects the situation was inverse. In addition, the food preferences were related to the chronotype, as the morningness subjects showed a higher intake of fruit ($P < 0.010$).

CONCLUSIONS: The timing of food intake corresponded to the chronotype in the normal-weight subjects; however, the overweight/obese subjects showed intake patterns removed from their physiological rhythms. These findings may indicate a need to design specific diets based not only on the total energy expenditure but also on the chronotype, as an indicator of the biological rhythms.

European Journal of Clinical Nutrition advance online publication, 21 September 2016; doi:10.1038/ejcn.2016.182

INTRODUCTION

It is widely known that most biological processes are rhythmically regulated in humans, including the sleep/wake and food intake cycles.¹ This regulation is performed through the interactions between endogenous and exogenous factors. In fact, although there is a biological system located in the suprachiasmatic nucleus for regulating human rhythms, the diet itself can modify homeostasis and change the biological rhythms.^{2,3}

Currently, there is a worldwide obesity epidemic, along with its associated diseases, such as diabetes mellitus, cardiovascular disease and metabolic syndrome (MetS). Several factors contribute to the increase in the prevalence of obesity, but obviously dietary habits and food composition directly influence the obesity development.⁴ Unfortunately, these factors cannot, in and of themselves, explain the increased prevalence of obesity over the last few decades, and other theories have been hypothesized. In this regard, several studies have shown that biological rhythm impairment, called chronodisruption, may imply the emergence of a number of metabolic diseases. This is the situation observed in shift workers and night-eating syndrome patients.⁵ Indeed, relationships between the disruption of the gene expression rhythms of the adipose tissue and the occurrence of obesity, MetS and other pathologies have been demonstrated.⁶

Recent studies have linked energy regulation to the circadian clock at the behavioural, physiological and molecular levels,⁶

emphasizing the fact that the rhythm or timing of food intake may have a significant role in weight regulation.⁷ In this way, the ‘eveningness’ chronotype seems to present a worse dietary pattern.⁸ To our knowledge, the relationship between nutrient or food intake and chronotype has not been studied in depth; on the other hand, the influence of chronotype on the effectiveness of weight regulation has not been analysed either. Therefore, in the present study, we sought to analyse the possible relationships between the biological chronotype and dietary habits, focussing on the timing of nutrient intake and food preferences, in order to evaluate whether these variables interact with the development of obesity. As a secondary objective, whether or not the chronotype affects a low-calorie intervention was also explored.

SUBJECTS AND METHODS

Design and subjects

A double design was used for the present study. On the one hand, it was a cross-sectional observational study, oriented to evaluate the relationships among dietary habits, chronotypes and body mass index (BMI). On the other hand, it was also an interventional longitudinal study using a hypocaloric-behavioural treatment for 3 months in overweight/obese subjects.

The target population was composed of the staff of the Catholic University of Murcia (UCAM), with an age range between 30 and 60 years.

¹Research Unit of Eating Disorders, Faculty of Nursing, Catholic University of Murcia (UCAM), Murcia, Spain; ²Interventional Imaging and Radiology Unit, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK and ³John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospital NHS, Oxford, UK. Correspondence: Dr JJH Morante, Research Unit of Eating Disorders, Faculty of Nursing, Catholic University of Murcia (UCAM), Campus de Guadalupe, s/n, 30107 Murcia, Spain.

E-mail: jhernandez@ucam.edu

Received 27 April 2016; revised 15 July 2016; accepted 10 August 2016

The selection procedure consisted of e-mail and advertisements following a probabilistic sampling procedure. Smokers, individuals with clinically significant illnesses (including type 2 diabetes, chronic heart failure, hepatitis and cancer) and those taking any medications known to affect body weight (thyroid hormones, corticosteroids and so on) were excluded from this study. In addition, those subjects previously diagnosed with eating disorders or with eating disorder symptomatology (eating attitudes test (EAT)-26 score > 20) were also excluded. For the overweight/obese group, the subjects undergoing dietary treatment prior to participation were also excluded.

An initial sample of 400 subjects was needed to reach a significance level of 95% and a statistical power of 90%, and a flow diagram of the participant selection and follow-up during the study is presented in Supplementary Information 1. The subjects were divided according to their BMIs into a normal-weight group (BMI = 18.5–24.9) and an overweight/obese group (BMI > 25). Similarly, according to the Horne–Östberg test median score, the population studied was classified into the ‘morningness’ group (score > 51) and the ‘eveningness’ group (score ≤ 51).

The study was carried out from September 2014 to July 2015, after receiving written authorization from the Catholic University of Murcia (UCAM) Ethics Committee. The patients (subjects with BMI > 25) and normal-weight volunteers were informed, both orally and in writing, about the design of this study. An ethical explanation of the research project was also given, informing the participants about the aim of the study and guaranteeing the confidentiality and anonymity of the data, as well as respecting the Helsinki Declaration Agreement.

Data acquisition

Anthropometric data. The assessment of obesity was carried out according to the criteria proposed by the Spanish Society for the Study of Obesity (SEEDO).⁹ Body weight was measured to the nearest 0.1 kg while the subjects were dressed in their underwear, and height was measured to the nearest centimetre. BMI was calculated using these data, and the total body fat (%) was measured using an electric bioimpedance scale (TANITA BF-350; TANITA Corporation of America, Arlington Heights, IL, USA).¹⁰ The body fat distribution was assessed by measuring the waist circumference. Each measurement was taken three times by a single operator.

Chronotype. The chronotype was assessed using the morningness/eveningness questionnaire.¹¹ This is the most referenced test for evaluating the biological rhythmicity in humans, and has been intensively validated in human studies as an adequate tool. The test is composed of 19 items related to sleeping and waking hours, schedule preferences and subjective alertness at different hours of the day; for example, at the most pleasant period of the day to work, do hard physical tasks or exercise (sports). The chronotype was calculated on the basis of the questionnaire, and the subjects were classified into two categories: low scores were associated with eveningness (16–51 points), and high scores were associated with morningness (52–86 points).¹¹

Food and nutrient intake. Each study subject recorded their dietary intake by means of a food frequency questionnaire, which had been previously validated for the Spanish population.¹² The nutrient intake was calculated using a computer program designed on the basis of Spanish food composition tables.¹³ To further analyse their dietary habits, especially with regard to the nutrient distribution throughout the day, a 24-h dietary recall was also completed by the subjects. The results of this test were analysed using the same software application.

Eating attitudes. In order to evaluate their eating habits and exclude patients with symptoms of eating disorders, the EAT-26 was used. The EAT-26 is a standardized measure of the symptoms and characteristics of eating disorders,¹⁴ in which the participants indicated the extent to which each item was true for them (‘I find myself worried about food’) using a Likert scale ranging from 0 = ‘never’ to 3 = ‘always’. The overall scores were calculated using a standardized system of summing the responses ($\alpha = 0.83$).¹⁴

Metabolic syndrome parameters and clinical determinations. The definition used to determine the presence or absence of MetS was that proposed by the International Diabetes Federation.¹⁵ The plasma concentrations of glucose, triacylglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were determined with

commercial kits (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) following the manufacturer’s guidelines. Arterial blood pressure was also measured.

Hypocaloric treatment

The overweight/obese patients underwent a 3-month hypocaloric treatment, and the low-calorie diets were designed following the SEEDO and Spanish Federation of Nutrition, Food and Dietetics (FESNAD) guidelines.¹⁶ Simultaneously, a cognitive-behavioural treatment, designed to increase adherence and prevent the negative thoughts often associated with weight loss diets, was also administered.

The patients were instructed to replace their usual diet with a balanced diet using nutrient distributions based on the Mediterranean diet. This diet was estimated to provide patients with an adequate nutrient composition: 50–60% carbohydrates, 30–35% lipids and 15–20% proteins. The patients were monitored weekly to record their weight loss and body composition changes. Subsequently, but within the same weekly visit, the cognitive-behavioural therapies, including relaxation, social skills, stimulus control and self-esteem therapies, were performed for 12 sessions.

The diets were designed by a dietitian (JSGM) with the assistance of DietoWin 7.0 software (BI-Biologica, Barcelona, Spain). This software includes the nutritional composition of more than 600 foods, according to the Spanish food composition tables.

Statistical analysis

The data represent the mean \pm s.d. The nutrient intake data were estimated as the mean value of the 24-h dietary recall and the food frequency questionnaire, whereas the food preferences were analysed considering only the food frequency questionnaire-derived data. The main differences with regard to the chronotype or BMI level were evaluated using Student’s *t*-test, and the χ^2 -test was used to evaluate the association between the chronotype and MetS. Moreover, to analyse the possible interactions between the chronotype and degree of obesity, a linear general model was performed. However, a repeated measures analysis of variance test was conducted to analyse the influence of the chronotype on weight loss (baseline weight vs weight after 3 months). Finally, the Mann–Whitney *U*-test was conducted to evaluate the possible food intake differences depending on the chronotype. The data were analysed using SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows, and a *P*-value < 0.05 was set as statistically significant.

RESULTS

General and clinical characteristics according to chronotype

Table 1 shows the clinical and demographic characteristics of the population studied. All of the clinical parameters were similar between the two chronotypes, with only diastolic blood pressure and plasma high-density lipoprotein cholesterol levels being significantly higher in the morningness group, although in both parameters the mean values were within the normal range.¹⁵ On the other hand, the plasma triglycerides were significantly higher in the eveningness subjects, and in this case the mean value was slightly higher than the MetS cut-off point for this parameter. Moreover, the eating attitudes were practically the same between the chronotypes, as indicated by the EAT-26 test.

Nutrient intake according to chronotype and degree of obesity

The energy and macronutrient intake data for the chronotype and body weight groups are shown in Table 2. It is important to highlight the fact that none of the chronotype or BMI groups showed an energy intake pattern adjusted to the Spanish recommendations (Figure 1)¹⁷ for consuming an excess of energy at lunch and dinner. In addition, in both chronotypes, overweight/obese patients showed lower energy intakes at breakfast compared with normal-weight subjects.

When considering only the morningness group, the normal-weight subjects consumed a higher quantity of energy at breakfast and at their mid-morning, lunch and mid-afternoon meals, indicating an agreement between the chronotype preferences and energy consumed during the day. In contrast, the overweight/obese subjects consumed a statistically significantly

Table 1. General characteristics of the population studied attending to their chronotype

	Morning chronotype (n = 80)	Evening chronotype (n = 91)	P-value (t-test and χ^2 -test)
Age (y)	41 ± 11	43 ± 15	0.412
Weight (kg)	76 ± 18	81 ± 17	0.090
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 5.9	28.5 ± 6.1	0.715
Body fat (%)	35.6 ± 6.7	36.0 ± 8.8	0.795
Waist (cm)	93.4 ± 14.8	92.1 ± 15.2	0.576
SBP (mm Hg)	129 ± 14	125 ± 16	0.052
DBP (mm Hg)	73 ± 8	69 ± 9	0.007
Fasting glucose (mmol/l)	5.61 ± 1.00	5.77 ± 0.78	0.258
Triglycerides (mmol/l)	1.57 ± 0.58	1.79 ± 0.42	0.005
HDL-c (mmol/l)	1.46 ± 0.39	1.33 ± 0.23	0.007
MetS prevalence (%)	42.5%	44.0%	0.841
MetS score	1.8	2.1	0.165
Total EAT-26 (score)	10.95 ± 7.83	10.96 ± 7.93	0.998

Abbreviations: BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; EAT-26, eating attitudes test-26; HDL-c, high-density level cholesterol; MetS, metabolic syndrome; SBP, systolic blood pressure. Data represent mean ± s.d. Significant differences between the normal-weight and overweight/obesity groups were analysed using Student's *t*-test. The relation between chronotype and the presence of MetS was evaluated by means of the χ^2 -test. Those differences that were statistically significant ($P < 0.050$) have been highlighted as bold characters.

higher quantity of energy at dinner (Figure 1), which may indicate a disruption between the chronotype and energy distribution throughout the day. However, the eveningness subjects showed a different pattern, depending on their degree of obesity. In this regard, the normal-weight subjects ate a higher quantity of calories at dinner, whereas the overweight/obese subjects consumed a higher quantity of energy at lunch. Again, the overweight subjects had energy distributions removed from their chronotypes.

The macronutrient intake patterns differed in similar ways with regard to the chronotype and obesity level (Figure 2). Essentially, the normal-weight subjects consumed a higher quantity of macronutrients at breakfast and during their mid-afternoon snacks, independently of their chronotype (Figure 2). Greater differences were observed in relation to the percentage of carbohydrates consumed at lunch, which was significantly higher in the overweight/obese patients in both morningness and eveningness groups.

The intakes of the other nutrients, such as alcohol or the different fatty acid families, were also studied (Supplementary Information 3). In the overweight subjects, alcohol consumption was significantly higher in the morningness group ($P = 0.006$). Moreover, the percentage of alcohol consumed at lunch was significantly higher in the morningness subjects (both normal-weight and overweight groups, $P < 0.001$ in both cases), whereas the percentage of alcohol consumed at dinner was higher in the eveningness subjects, especially in the overweight subjects ($P < 0.001$). On the other hand, the fatty acid families had intake

Table 2. Total energy and macronutrient intake and the percentage consumed at different meals attending to chronotype and BMI level

	Normal-weight subjects			Overweight subjects			$P_{\text{chronotype} \times \text{BMI}}$
	Morning (n = 27)	Evening (n = 33)	P-value	Morning (n = 53)	Evening (n = 58)	P-value	
Total energy (kcal)	2861 ± 168	3026 ± 222	0.550	2976 ± 175	3205 ± 168	0.653	0.862
% Breakfast	16.8 ± 1.1	14.5 ± 0.8	0.112	14.5 ± 0.8	12.0 ± 0.4	0.004	0.855
%Mid-morning snack	6.2 ± 1.1	7.0 ± 1.0	0.618	5.3 ± 0.5	7.5 ± 0.3	0.021	0.283
%Lunch	45.5 ± 1.3	40.1 ± 1.5	0.008	44.5 ± 0.9	42.7 ± 0.8	0.010	0.101
%Mid-evening snack	4.6 ± 0.7	7.0 ± 1.0	0.041	3.1 ± 0.4	4.1 ± 0.2	0.239	0.164
%Dinner	27.6 ± 1.5	32.3 ± 1.9	0.059	31.1 ± 1.0	30.7 ± 0.5	0.248	0.027
Carbohydrates (g)	325 ± 18	346 ± 24	0.024	393 ± 49	336 ± 21	0.103	0.318
% Breakfast	22.8 ± 1.5	20.2 ± 1.2	0.270	20.0 ± 0.9	17.5 ± 0.6	0.016	0.975
%Mid-morning snack	9.0 ± 1.2	10.4 ± 1.4	0.112	8.8 ± 0.7	12.1 ± 0.6	0.023	0.291
%Lunch	38.7 ± 1.8	35.5 ± 1.0	0.299	42.9 ± 1.1	41.4 ± 0.7	0.361	0.459
%Mid-afternoon snack	5.4 ± 0.7	7.5 ± 0.9	0.324	3.8 ± 0.4	4.9 ± 0.3	0.432	0.324
%Dinner	23.3 ± 1.3	25.5 ± 1.7	0.891	23.6 ± 0.8	23.2 ± 0.5	0.634	0.179
Fat (g)	137 ± 10	151 ± 13	0.066	191 ± 30	159 ± 9	0.213	0.314
% Breakfast	13.1 ± 1.1	9.1 ± 0.5	0.013	11.7 ± 1.0	7.6 ± 0.3	0.001	0.936
%Mid-morning snack	3.8 ± 1.1	4.8 ± 0.9	0.147	3.2 ± 0.4	5.1 ± 0.3	0.016	0.451
%Lunch	50.5 ± 2.1	40.5 ± 2.6	0.070	48.6 ± 1.5	48.5 ± 1.2	0.084	0.006
%Mid-afternoon snack	2.8 ± 0.6	6.8 ± 1.3	0.036	1.6 ± 0.2	3.3 ± 0.2	< 0.001	0.030
%Dinner	29.3 ± 2.2	37.9 ± 2.5	0.146	34.7 ± 1.5	34.9 ± 0.8	0.091	0.014
Protein (g)	136 ± 10	150 ± 13	0.003	158 ± 18	145 ± 8	0.529	0.376
% Breakfast	13.1 ± 1.1	12.0 ± 0.7	0.021	11.8 ± 0.6	10.9 ± 0.3	0.394	0.869
%Mid-morning snack	5.1 ± 1.2	4.9 ± 0.8	0.273	3.7 ± 0.4	5.6 ± 0.3	0.108	0.092
%Lunch	43.2 ± 1.4	40.0 ± 1.6	0.795	42.4 ± 1.0	42.2 ± 0.8	0.406	0.188
%Mid-afternoon snack	5.4 ± 1.3	6.4 ± 0.8	0.277	4.1 ± 0.6	4.5 ± 0.2	0.588	0.713
%Dinner	32.2 ± 1.6	36.2 ± 2.2	0.955	37.4 ± 1.2	36.1 ± 0.5	0.731	0.044

Abbreviation: BMI, body mass index. Data represent mean ± s.e.m. Significant differences among chronotypes and BMI levels were analysed by means of a general linear model, using every nutrient as a dependent variable. $P_{\text{chronotype} \times \text{BMI}}$ indicates the significance value of the interaction between chronotype and BMI. Those differences or interactions that were statistically significant ($P < 0.050$) have been highlighted as bold characters.

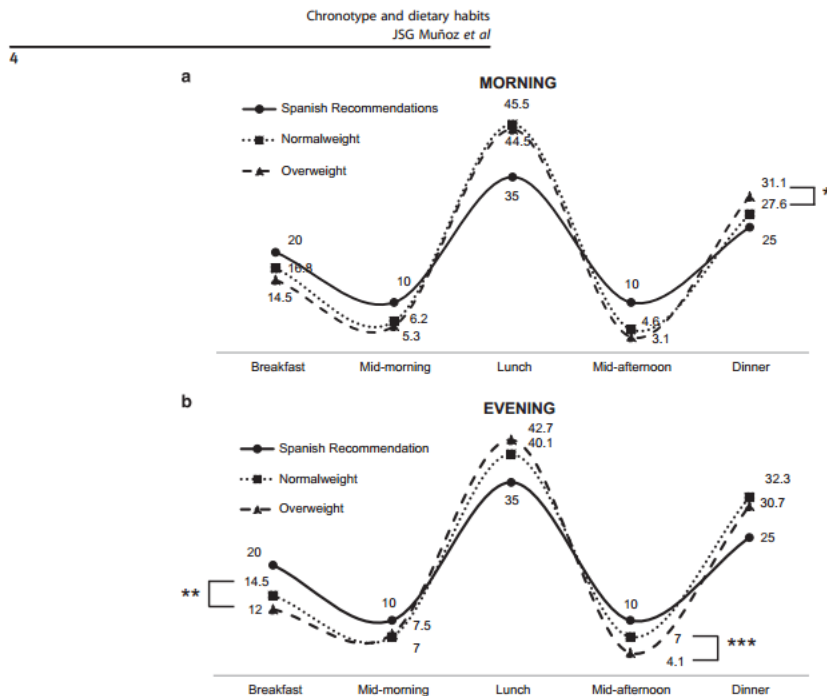


Figure 1. Energy distribution at different meals in the (a) morning and (b) evening groups. Dotted line (---) represents normal-weight subjects and dashed (---) line reflects patients with overweight/obesity. The Spanish recommendations are also represented as continuous lines (—). Significant differences between the normal-weight and overweight/obesity groups were analysed with Student's *t*-test. **P* < 0.05; ***P* < 0.010; ****P* < 0.001.

distributions quite similar to the total fat content. Specifically, morningness subjects showed higher saturated fatty acid, monounsaturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid intakes at breakfast than did the eveningness subjects (*P* < 0.015 in all cases).

Through our general linear model, several interactions between the degree of obesity and chronotype were also observed (Table 2), especially those related to the percentages of energy, lipids and proteins consumed at dinner. As a whole, these interactions revealed that in the normal-weight group, the eveningness subjects tended to eat a higher quantity of energy, lipids and protein at dinner, as expected. In contrast, in the overweight/obese group, the situation was just the opposite as the highest intake at dinner was shown in the morningness subjects. This suggests that a misalignment between chronotype and dietary intake pattern could promote an excess of body weight. These interactions were also observed in the variables of alcohol consumption and saturated fatty acid, monounsaturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid intakes.

Food preferences according to chronotype, and interactions with BMI

In addition to nutrients, a possible relationship between chronotype and food preferences was also analysed in this research. Figure 3 shows the relative contributions of the different food groups in the morningness and eveningness subjects, whereas the detailed results

of all foods studied are shown in Supplementary Information 2. The main differences were observed with regard to fruit intake, in the sense that the morningness subjects showed a significantly higher intake of fruit, specifically of citrus and citrus juice, during breakfast. Likewise, eveningness subjects were characterized by a higher intake of drinks (beer, soda and light soda) and added fats (Figure 3). As a whole, our data indicated that, in spite of a similar daily energy intake, the food intake pattern in the eveningness subjects was characterized by eating less healthy foods.

Effectiveness of the weight loss intervention according to chronotype

As the chronotype seems to be associated with dietary pattern, whether or not the chronotype affects a low-calorie diet was also explored in the present study. Table 3 shows that body weight and BMI losses were higher in the morningness group; however, no statistically significant differences were observed, which is likely due to the heterogeneity of the data obtained in both groups. Nevertheless, the effectiveness of the dietary intervention appeared to be greater in the morningness subjects.

DISCUSSION

The present study was performed with the aim of analysing the possible relationship between dietary intake and chronotype—that is, on the preference towards morningness or eveningness

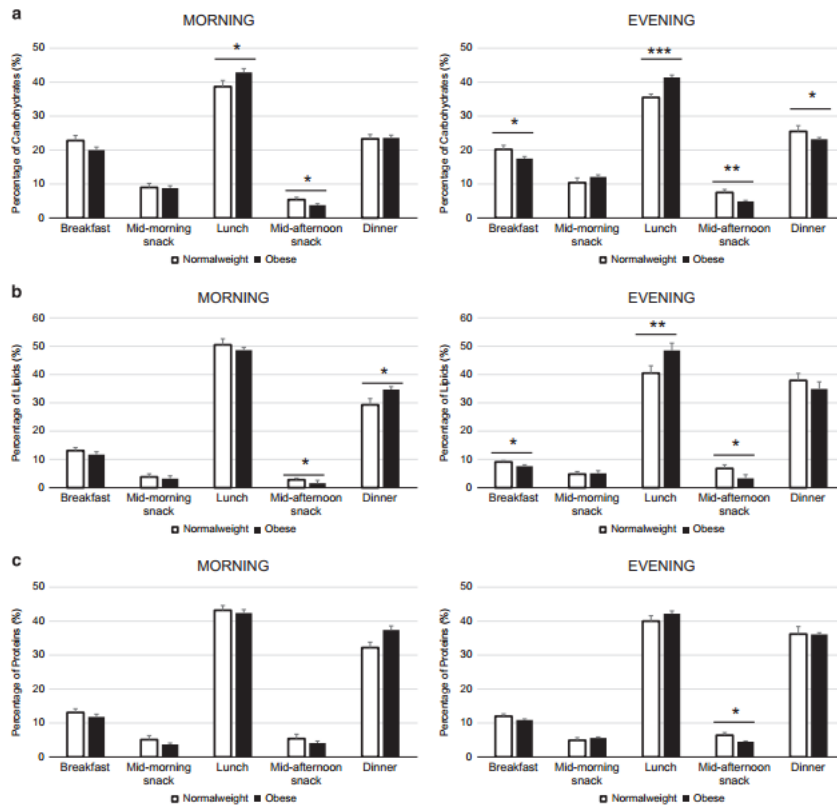


Figure 2. The percentage of carbohydrates (a), lipids (b) and proteins (c) consumed at different meals in the morning (left-panel) and evening (right-panel) groups. White (□) bars represent normal-weight subjects and black solid (■) bars reflect patients with overweight/obesity. Significant differences between the normal-weight and overweight/obesity groups were analysed using Student's *t*-test. **P* < 0.05; ***P* < 0.010; ****P* < 0.001.

and its interaction with obesity. At first, it would be logical to assume that the eveningness subjects consumed a greater amount of energy and nutrients later in the day, whereas the morningness subjects ate larger early meals. Following our observations, this situation was especially evident in the normal-weight subjects, whereas the relationship between chronotype and dietary pattern was not manifested in the overweight/obese subjects.

To date, most studies have suggested a trend towards worse dietary behaviours in eveningness subjects, at least in young adolescents.¹⁸ However, in order to accurately analyse dietary habits, it is necessary to consider the degree of obesity of the patients. In fact, in the present study, the normal-weight eveningness subjects presented the most adequate dietary pattern, even though it was still far from the Spanish recommendations.

The other data revealed by our observations, which were in line with that of previous studies, were related to the total energy intake. As previously described by Garaulet *et al.*¹⁹ there were no differences regarding the daily energy intake between early and late eaters or, as in the present study, between the morningness and eveningness subjects. It is worth noting that the morningness group presented higher energy and macronutrient intakes at breakfast compared with the eveningness group. This situation could be a key point because, as described by Leidy *et al.*²⁰ subjects eating a higher quantity of energy and, particularly, protein at breakfast have better appetitive, hormonal and neural control over their food intake regulation.

Alcohol consumption also seems to be related to chronotype. In fact, the overweight morningness subjects showed a higher alcohol intake than the eveningness overweight subjects, especially at lunch. This issue is quite important, as recently Rose

*et al.*²¹ suggested that, although alcohol may not increase food consumption *per se*, it may disrupt appetite signals, resulting in alterations in the food intake regulation.

Other data of note included the scarce consumption outside of the three main meals in the morningness group, whereas the eveningness subjects displayed a more adequate intake at these meals. In fact, a higher energy intake of snacks has been associated with a lower daily energy intake, better glycaemic control and more effective appetite regulation, which reinforces the relevance of dividing the daily energy intake as much as possible.^{17,22}

Neither the morningness nor the eveningness subjects followed adequate dietary patterns. However, the eveningness subjects showed impaired metabolic control when compared with the morningness group, especially with regard to plasma triglycerides, fasting glucose and high-density lipoprotein cholesterol values, a situation that has been described by Reutrakul *et al.*²³ This issue might be associated with an impairment in the circadian metabolic control, as the timing of food intake could be more relevant than the total energy intake in the regulation of the circadian processes of fat physiology, as reported by Garaulet *et al.*¹⁹ Therefore, although the chronotype groups had similar daily energy intakes, the increased energy consumption at breakfast and reduced energy consumption at dinner in the morningness group exerted a protective role against metabolic impairment, confirming the role of breakfast in preventing metabolic alterations.^{20,24}

As a whole, both chronotype and obesity appeared to influence the dietary patterns. In fact, a significant interaction between these variables was observed, especially in the percentage of energy and macronutrients consumed at dinner, a situation that was conserved with regard to the different fatty acid families. Curiously, in the normal-weight group, the eveningness subjects consumed more energy and macronutrients compared with the morningness group in this meal, as expected. Conversely, when the data on overweight/obese patients were analysed, the situation was just the opposite.

It may be hypothesized that this increased intake at night in the overweight/obese morningness individuals could be due to an alteration in the systems regulating appetite control. Indeed, it is well known that the leptin synthesis rhythms are impaired in patients with obesity.²⁵ In a previous study, we were able to show an impairment of the GLP-1 daily rhythms in parallel with the progression of body weight.²⁶ Therefore, it is tempting to

speculate that, although the subject is gaining weight, an imbalance between the physiological systems regulating the biological rhythms and appetite control occurs. This, in turn, is manifested by metabolic derangement.

The different dietary patterns between the chronotype groups were observed not only in the nutrient intake but also in the food preferences. Based on our data, the morningness subjects ate a higher quantity of fruit, especially citrus, at breakfast. In contrast, the eveningness subjects showed a greater preference for meat products, alcohol consumption and sugary drinks. In the revised bibliography, there were few data regarding food preferences according to chronotype. For example, Arora and Taheri²⁷ recently showed that eveningness subjects exhibited an inadequate daily fruit and vegetable intake when compared with morningness subjects, confirming our observations. Similarly, Kanerva *et al.*⁸ also observed a higher intake of soda in eveningness subjects. After considering our data and that of previous works, it seems clear that eveningness subjects have an impaired food intake pattern when compared with morningness subjects, despite their similar energy consumption.

On the other hand, the timing of one's food intake has been associated with the effectiveness of a weight loss programme.¹⁹ To confirm this hypothesis, the association between body weight loss and chronotype was also analysed. Our data confirmed higher body weight and BMI losses in the morningness subjects, which corresponds with the results of previous studies.¹⁹ Nevertheless, no statistically significant differences were observed in this study.

With the lack of specific dietary recommendations according to chronotype, the low-calorie diets in the present study were

Table 3. Weight loss intervention effectiveness attending to the chronotype in those subjects with overweight/obesity

	Morning chronotype (n = 53)	Evening chronotype (n = 58)	P-value (t-test)
Average weight loss (kg/week)	-0.75 ± 0.54	-0.60 ± 0.46	0.153
ΔBMI (kg/m ²)	-3.30 ± 0.53	-2.63 ± 0.49	0.133
ΔBody fat loss (%)	-5.41 ± 1.98	-5.37 ± 2.13	0.912

Abbreviation: BMI, body mass index. Data represent mean ± s.d. Mean differences were analysed using Student's t-test.

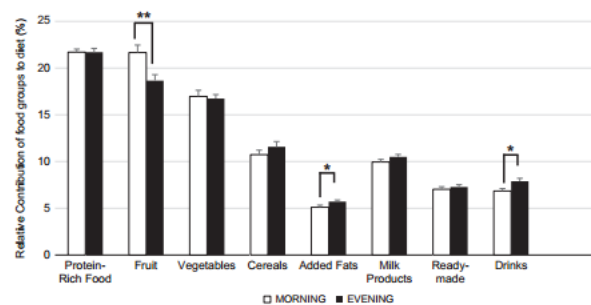


Figure 3. Relative contribution of the different food groups to the usual diet of the subject studied. White (□) bars represent morning subjects and black solid (■) bars show evening subjects. Significant differences between the normal-weight and overweight/obesity groups were analysed through Student's t-test. * $P < 0.05$; ** $P < 0.010$.

designed following the SEEDO recommendations,¹⁶ regardless of chronotype. Consequently, the nutrient and food contents of the different diets were similar in all of the subjects studied, which could explain the lack of statistical differences regarding the weight loss effectiveness. Otherwise, as suggested by Ross et al,²⁸ the chronotype might be associated with weight loss maintenance rather than with weight loss itself. A long-term evaluation of the subjects studied may shed some light on this issue.

There are several limitations in the present work that deserve consideration. First, the number of subjects was limited when compared with other large population studies,⁸ although it was similar to previous cross-sectional works. In addition, it would have been interesting to examine whether the weight loss was maintained over the long term based on the chronotype. Moreover, the data regarding each subject's intake and weight loss showed large dispersion within the subjects, and for this reason any extrapolation of our observations should be carried out with some degree of caution.

In summary, the chronotype and degree of obesity were not only related to the total daily intake but also to the timing of the energy and nutrient intakes, in the sense that normal-weight morningness subjects consumed more energy and macronutrients at breakfast and lunch, whereas normal-weight eveningness subjects consumed higher percentages at dinner, in line with their chronotypes. In contrast, the overweight/obese subjects showed a worse dietary pattern, misaligned with their physiological rhythms, which in our opinion reinforces the need to design specific diets based on the chronotype as an indicator of biological rhythms.

An important conclusion that emerges from these results is that the design of low-calorie diets should take into account not only the total energy requirements but also the timing of the different meals, as a hypocaloric diet may be inadequate in the event that a patient eats at inappropriate times. Further studies are necessary to elucidate whether a dietary pattern adjusted to chronotype is better for losing weight than the usual hypocaloric diets.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to all those who participated in the study. The present work was funded by the PMAFI/14/12 project, from the Support for Research Help Program of the Catholic University of Murcia.

REFERENCES

- Gonnissen HKJ, Hulshof T, Westertep-Plantenga MS. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. *Obes Rev* 2013; **14**: 405–416.
- Bravo R, Cubero J, Franco L, Mesa M, Galán C, Rodríguez AB et al. Body weight gain in rats by a high-fat diet produces chronodisruption in activity/inactivity circadian rhythm. *Chronobiol Int* 2014; **31**: 363–370.
- Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; **308**: R337–R350.
- Crino M, Sacks G, Vandevijvere S, Swinburn B, Neal B. The influence on population weight gain and obesity of the macronutrient composition and energy density of the food supply. *Curr Obes Rep* 2015; **4**: 1–10.
- Herichova I. Changes of physiological functions induced by shift work. *Endocr Regul* 2013; **47**: 159–170.
- Hernandez-Morante JJ, Gomez-Santos C, Milagro F, Campion J, Martinez JA, Zamora S et al. Expression of cortisol metabolism-related genes shows circadian rhythmic patterns in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2009; **33**: 473–480.

- Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity* 2009; **17**: 2100–2102.
- Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, Ovaskainen M-L, Kaartinen NE, Konttinen H et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int* 2012; **29**: 920–927.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 2007; **128**: 184–196; quiz 1 p following 200.
- Ritchie JD, Miller CK, Smicklas-Wright H. Tanita foot-to-foot bioelectrical impedance analysis system validated in older adults. *J Am Diet Assoc* 2005; **105**: 1617–1619.
- Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976; **4**: 97–110.
- Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; **22**: 512–519.
- Pérez-Llamsas F, Garaulet M, Herrero F, Palma JT, Pérez de Heredia F, Marín R et al. Multivalent informatics application for studies of the nutritional status of the population. Assessment of food intake. *Nutr Hosp* 2004; **19**: 160–166.
- Ellis EM, Kiviniemi MT, Cook-Cottone C. Implicit affective associations predict snack choice for those with low, but not high levels of eating disorder symptomatology. *Appetite* 2014; **77**: 122–130.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; **23**: 469–480.
- Gargallo Fernández Manuel M, Breton Lesmes I, Basulto Marsel J, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X et al. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity treatment (II/III). *Nutr Hosp* 2012; **27**: 833–864.
- Dapcich V, Salvador Castell G, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J, Serra Majem L. Guía de la alimentación saludable. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2004. Available at: <http://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia-documento/19> (accessed on 12 May 2011).
- Wang JB, Patterson RE, Ang A, Emond JA, Shetty N, Arab L. Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *J Hum Nutr Diet* 2014; **27**(Suppl 2): 255–262.
- Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2013; **37**: 604–611.
- Leidy HJ, Ortinau LC, Douglas SM, Hoertel HA. Beneficial effects of a higher-protein breakfast on the appetitive, hormonal, and neural signals controlling energy intake regulation in overweight/obese, 'breakfast-skipping,' late-adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 2013; **97**: 677–688.
- Rose AK, Hardman CA, Christiansen P. The effects of a priming dose of alcohol and drinking environment on snack food intake. *Appetite* 2015; **95**: 341–348.
- Salehi M, Kazemi A, Hasan Zadeh J. The effects of 6 isocaloric meals pattern on blood lipid profile, glucose, hemoglobin a1c, insulin and malondialdehyde in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Iran J Med Sci* 2014; **39**: 433–439.
- Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**: 2523–2529.
- Deshmukh-Taskar PR, Nicklas TA, O'Neil CE, Keast DR, Radcliffe JD, Cho S. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumption with nutrient intake and weight status in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2006. *J Am Diet Assoc* 2010; **110**: 869–878.
- McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111**: 17302–17307.
- Galindo Muñoz JS, Jiménez Rodríguez D, Hernández Morante JJ. Diurnal rhythms of plasma GLP-1 levels in normal and overweight/obese subjects: lack of effect of weight loss. *J Physiol Biochem* 2015; **71**: 17–28.
- Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes* 2014; **39**: 39–44.
- Ross KM, Graham Thomas J, Wing RR. Successful weight loss maintenance associated with morning chronotype and better sleep quality. *J Behav Med* 2015; **39**: 465–471.

Supplementary Information accompanies this paper on *European Journal of Clinical Nutrition* website (<http://www.nature.com/ejcn>)

Anexo 12. Consumo total de alcohol y el porcentaje consumido en diferentes comidas en función del cronotipo y del IMC

	Sujetos Normopeso		Sujetos Sobrepeso/obesidad		<i>p</i> _{chronoxIMC}
	Matutinos (n=27)	Vespertinos (n=33)	Matutinos (n=53)	Vespertinos (n=58)	
Total Alcohol (g)	2,18 ± 0,45	1,85 ± 0,68	2,74 ± 0,41	1,50 ± 0,16	0,272
%Comida	72,29 ± 3,07	55,79 ± 1,28	69,34 ± 1,53	54,73 ± 1,85	<0,001
%Cena	37,43 ± 4,23	44,21 ± 1,28	33,08 ± 0,76	50,66 ± 2,57	<0,001

Media ± de. No había consumo de alcohol o era prácticamente insignificante en el desayuno, almuerzo y merienda. Las diferencias significativas entre cronotipo e IMC se analizaron por medio de un Modelo Lineal General, utilizando cada nutriente como variable dependiente. *p*_{chronoxIMC} indica el valor de significación de la interacción entre cronotipo e IMC. Las diferencias o interacciones que fueron estadísticamente significativas (*p* < 0,050) se han destacado en negrita.

Anexo 13. Consumo de las distintas familias de ácidos grasos y el porcentaje consumido en las diferentes comidas en función del cronotipo y del IMC

	Sujetos Normopeso			Sujetos Sobrepeso/obesidad			
	Matutinos (n=27)	Vespertinos (n=33)	<i>p</i>	Matutinos (n=53)	Vespertinos (n=58)	<i>p</i>	<i>p_{chronxIMC}</i>
AGS (g)	31,78 ± 2,76	46,25 ± 19,74	0,236	43,89 ± 6,83	38,34 ± 2,28	0,444	0,091
% Desayuno	15,78 ± 1,22	11,65 ± 1,08	0,015	12,63 ± 0,82	9,70 ± 0,36	0,001	0,480
% Almuerzo	3,29 ± 0,79	2,28 ± 0,27	0,263	3,26 ± 0,74	3,22 ± 0,22	0,954	0,439
% Comida	52,15 ± 2,24	43,55 ± 2,99	0,022	49,40 ± 1,85	50,68 ± 1,36	0,576	0,017
% Merienda	2,99 ± 0,71	7,54 ± 1,69	0,011	1,23 ± 0,20	2,90 ± 0,26	<0,001	0,036
% Cena	24,96 ± 2,18	34,26 ± 2,90	0,012	33,25 ± 1,68	33,44 ± 1,44	0,924	0,019
AGM (g)	61,34 ± 4,57	73,01 ± 17,22	0,300	87,44 ± 13,36	70,02 ± 4,26	0,219	0,096
% Desayuno	11,18 ± 1,52	6,45 ± 0,94	0,006	9,39 ± 1,00	6,17 ± 0,33	0,003	0,423
% Almuerzo	4,26 ± 1,38	4,55 ± 1,07	0,875	3,19 ± 0,46	5,00 ± 0,38	0,003	0,328
% Comida	53,65 ± 2,50	44,19 ± 2,90	0,016	50,72 ± 1,55	52,00 ± 1,35	0,533	0,007
% Merienda	1,91 ± 0,33	7,48 ± 1,99	0,010	1,06 ± 0,18	2,59 ± 0,53	<0,001	0,006
% Cena	28,70 ± 2,42	37,19 ± 2,19	0,029	35,56 ± 1,59	34,26 ± 0,88	0,476	0,009
AGP (g)	17,96 ± 1,56	21,83 ± 7,15	0,255	26,36 ± 5,32	19,54 ± 1,28	0,201	0,083
% Desayuno	8,76 ± 1,17	4,90 ± 0,54	0,004	6,77 ± 0,64	4,35 ± 0,33	0,001	0,302
% Almuerzo	3,43 ± 1,14	3,29 ± 0,72	0,921	2,53 ± 0,33	3,63 ± 0,27	0,012	0,301
% Comida	57,61 ± 2,41	46,89 ± 2,73	0,004	55,56 ± 1,45	54,64 ± 1,25	0,630	0,009
% Merienda	1,18 ± 0,21	4,74 ± 1,18	0,006	0,94 ± 0,18	1,70 ± 0,14	0,001	0,002
% Cena	28,97 ± 2,61	40,16 ± 2,16	0,005	34,17 ± 1,61	35,68 ± 1,00	0,420	0,012
AG-trans (g)	0,44 ± 0,07	1,40 ± 0,71	0,151	0,91 ± 0,22	0,74 ± 0,07	0,445	0,050
% Desayuno	8,14 ± 1,89	9,01 ± 3,19	0,810	11,54 ± 2,02	8,15 ± 0,37	0,105	0,261
% Almuerzo	1,67 ± 0,61	1,10 ± 0,15	0,401	0,95 ± 0,09	1,90 ± 0,42	0,033	0,052
% Comida	66,93 ± 3,35	51,02 ± 4,92	0,008	53,05 ± 2,59	51,61 ± 2,02	0,659	0,020
% Merienda	0,73 ± 0,27	2,41 ± 0,78	0,035	0,36 ± 0,08	1,12 ± 0,09	<0,001	0,124
% Cena	22,53 ± 3,34	36,46 ± 4,65	0,016	34,09 ± 2,61	37,22 ± 1,80	0,321	0,070

Media ± de. AGS: ácidos grasos saturados. AGM: ácidos grasos monoinsaturados. AGP: ácidos grasos poliinsaturados. AG-trans: ácidos grasos-trans. Las diferencias significativas entre cronotipo e IMC se analizaron por medio de un Modelo Lineal General, utilizando cada nutriente como variable dependiente. *p_{chronxIMC}* indica el valor de significación de la interacción entre cronotipo e IMC. Las diferencias o interacciones que fueron estadísticamente significativas (*p* <0,050) se han destacado en negrita.

Anexo 14. Frecuencia de consumo de alimentos en función del cronotipo

FRUTA					
	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		p
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Aguacate	1,00	0,00	1,00	0,00	0,842
Abaricoque	2,00	2,00	2,00	1,75	0,954
Almendra	2,00	2,00	2,00	1,00	0,149
Avellana	2,00	2,00	1,50	1,00	0,468
Cacahuete	2,00	2,00	2,00	1,00	0,221
Cereza	2,00	1,00	2,00	2,00	0,262
Ciruela	1,00	2,00	2,00	2,00	0,695
Ciruelas pasas	1,00	1,00	1,00	0,00	0,043
Cóctel de frutas en amibar	1,00	1,00	1,00	1,00	0,791
Cóctel de frutas en su jugo	1,00	1,00	1,00	1,00	0,583
Datil	1,00	1,00	1,00	0,00	0,105
Fresa	2,00	1,00	2,00	1,00	0,130
Higo	1,00	2,00	1,00	1,00	0,353
Higo seco	1,00	0,00	1,00	0,00	0,261
Kiwi	2,00	3,00	2,00	2,00	0,490
Mandarina	4,00	3,00	3,00	2,00	0,028
Mango	1,00	0,00	1,00	0,00	1,000
Manzana	3,00	3,00	3,00	3,00	0,440
Melocotón	2,00	2,00	3,00	2,00	0,584
Melon	3,00	3,00	3,00	2,00	0,336
Mermelada	1,00	1,00	2,00	1,00	0,108
Mézccla de frutos secos	2,00	1,00	2,00	1,00	0,411
Naranja	4,00	3,00	2,50	2,00	0,007
Nectarinas	1,00	3,00	1,00	1,00	0,510
Nueces	1,00	1,00	2,00	2,00	0,209
Olivas verdes	3,00	2,00	2,00	1,00	0,411
Papaya	1,00	0,00	1,00	0,00	0,413
Pera	2,00	2,00	2,00	3,00	0,923
Plátano	2,00	2,00	2,00	2,75	0,331
Pomelo	1,00	0,00	1,00	0,00	0,815
Sandía	4,00	3,00	3,00	2,00	0,146
Uvas pasas	1,00	0,00	1,00	0,00	0,463
Uvas blancas	1,00	1,00	2,00	1,00	0,143
Zumo de manzana	1,00	1,00	1,00	0,00	0,043
Zumo de naranja	3,00	3,00	2,00	2,00	0,001
Zumo de piña	2,00	2,00	2,00	2,00	0,476

VERDURAS

	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		<i>p</i>
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Acelga	2,00	1,00	2,00	1,00	0,670
Berenjena	3,00	2,00	2,00	1,00	0,614
Brócoli	1,00	1,00	1,00	1,00	0,470
Calabacín	3,00	2,00	2,50	3,00	0,359
Calabaza	1,00	1,00	2,00	1,00	0,497
Col o repollo	1,00	1,00	1,00	1,00	0,139
Coliflor	2,00	2,00	2,00	1,00	0,109
Endivia	1,00	1,00	1,00	0,00	0,122
Escarola	2,00	2,00	1,00	1,00	0,055
Esparrago	2,00	2,00	2,00	1,00	0,898
Espinacas	2,00	2,00	2,00	2,00	0,171
Garbanzo	3,00	1,00	2,50	1,00	0,673
Guisantes	1,00	1,00	1,00	1,00	0,523
Judías	2,00	2,00	2,00	2,00	0,218
Judías verdes	3,00	2,00	3,00	1,75	0,399
Lechuga	4,00	2,00	4,00	2,50	0,515
Lentejas	3,00	1,00	3,00	1,00	0,774
Patatas cocidas	3,00	1,00	3,00	2,00	0,320
Patatas fritas	3,00	1,00	3,00	1,00	0,823
Pepino	2,50	2,00	3,00	2,75	0,611
Pimienta negra	3,00	4,00	3,00	3,00	0,660
Pimiento	3,00	3,00	3,00	2,00	0,800
Tomate	5,00	2,00	4,50	2,00	0,567
Zanahorias	3,00	2,00	4,00	1,00	0,101

CEREALES BOLLERÍA Y PASTELERÍA

	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		<i>p</i>
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Arroz	3,00	1,00	3,00	1,75	0,325
Azúcar	2,00	5,00	4,00	5,00	0,498
Bizcocho	2,00	1,00	2,00	1,75	0,280
Bollería	2,00	2,00	2,00	2,00	0,222
Copos de maíz (cereales)	2,00	3,00	2,00	3,00	0,489
Chocolate	3,00	2,00	3,00	2,75	0,616
Donuts	1,00	1,00	1,00	1,00	0,755
Galletas de chocolate	2,00	1,00	2,00	1,75	0,328
Galletas María	2,00	1,00	2,00	2,75	0,485
Magdalenas	2,00	1,00	2,00	1,00	0,966
Pan blanco	4,00	4,00	4,00	4,00	0,372
Pan integral	3,00	3,00	2,50	4,75	0,740
Paste (fideos, macarrones)	3,00	1,00	3,00	1,00	0,580
Pastas de té	1,00	0,00	1,00	0,00	0,923
Pasteles	1,00	1,00	2,00	2,00	0,103
Turrón	1,00	0,00	1,00	0,00	0,800

BEBIDAS, ACEITES Y GRASA					
	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		p
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Aceite de girasol	1,00	1,00	1,00	1,00	0,235
Aceite de maíz	1,00	0,00	1,00	0,00	0,885
Aceite de oliva	7,00	3,00	7,00	2,00	0,809
Aceite de soja	1,00	0,00	1,00	0,00	0,372
Bebida "Aquarius"	1,00	1,00	1,00	1,00	0,677
Bebida "Gatorade"	1,00	0,00	1,00	0,00	0,825
Bebida "Isostar"	1,00	0,00	1,00	0,00	0,452
Bebidas gaseosas light	2,00	3,00	3,00	3,75	0,257
Café	6,00	4,00	6,00	3,00	0,837
Cerveza	2,00	3,00	4,00	3,00	0,348
Refrescos	2,00	3,00	3,00	2,00	0,330
Ginebra	1,00	0,00	1,00	1,00	0,002
Manteca de cerdo	1,00	0,00	1,00	0,00	0,024
Mantequilla	1,00	1,00	1,00	2,00	0,441
Margarina	1,00	1,00	2,00	2,00	0,153
Mayonesa baja en calorías	2,00	2,00	2,00	2,00	0,807
Mayonesa	2,00	2,00	2,00	1,00	0,591
Vino de Madeira	1,00	0,00	1,00	0,00	0,208
Vino dulce	1,00	0,00	1,00	0,00	0,473
Vino de mesa	1,00	1,00	1,00	1,00	0,917
Vino fino (Jerez, Manzanilla)	1,00	0,00	1,00	0,00	0,022
Whisky	1,00	0,00	1,00	0,00	0,894
LÁCTEOS					
	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		p
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Batidos lácteos	1,00	1,00	1,00	1,00	0,986
Flan de huevo	1,00	0,00	1,00	0,75	0,621
Helados o mouse	2,00	2,00	2,00	2,00	0,434
Leche condensada	1,00	1,00	1,00	1,00	0,683
Leche desnatada	5,00	6,00	4,00	5,00	0,172
Leche semidesnatada	1,00	4,00	2,00	5,00	0,073
Leche entera	1,00	0,00	1,00	0,00	0,943
Nata	1,00	1,00	2,00	1,00	0,295
Natillas	1,00	1,00	1,00	1,00	0,676
Petit Suisse	1,00	0,00	1,00	0,00	0,158
Queso de bola	1,00	2,00	2,00	2,00	0,730
Queso burgos	3,00	4,00	3,00	2,00	0,462
Queso en porciones	2,00	2,00	1,00	2,00	0,341
Queso manchego semicurado	4,00	3,00	3,00	2,00	0,663
Requesón o cuajada	1,00	1,00	1,00	0,00	0,012
Yogur desnatado	3,00	4,00	4,00	2,00	0,406
Yogur natural	2,00	3,00	1,00	2,00	0,650

HUEVOS, CARNES, PESCADOS

	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		<i>p</i>
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Bacon	1,00	1,00	2,00	1,00	0,462
Carne de magra de cerdo	3,00	2,25	3,00	1,00	0,855
Carne de magra de ternera	2,00	2,00	2,00	1,00	0,709
Carne semigrasa de cerdo	2,00	2,00	2,00	2,00	0,340
Carne semigrasa de ternera	2,00	2,00	2,00	1,00	0,269
Conejo	2,00	2,00	2,00	1,00	0,464
Hígado	1,00	0,25	1,00	0,75	0,767
Cordero (pierna)	1,00	1,00	2,00	1,00	0,147
Chorizo	2,00	2,00	2,00	1,00	0,420
Foie gras, patés	2,00	1,25	2,00	2,00	0,530
Hamburguesa	2,00	1,25	2,00	1,00	0,862
Huevo	4,00	1,00	4,00	1,00	0,700
Jamón cocido	4,00	1,25	4,00	1,75	0,270
Jamón serrano	4,00	2,25	4,00	1,75	0,354
Mollejas	1,00	0,00	1,00	0,00	0,267
Morcilla	1,50	1,00	2,00	1,00	0,267
Mortadela	1,00	1,00	1,00	1,00	0,798
Pavo	3,50	2,25	3,00	2,00	0,374
Pollo asado	3,00	2,00	2,50	1,00	0,117
Pollo entero	2,50	3,00	2,00	1,00	0,414
Salchichas tipo Frankfurt	1,50	2,00	2,00	2,00	0,784
Salchichón	2,00	2,00	2,00	2,00	0,406
Sesos	1,00	0,00	1,00	0,00	0,849
Almejas y berberechos	2,00	2,00	2,00	1,75	0,923
Pescados salados y/o ahumados	1,00	2,00	2,00	1,75	0,679
Atún	3,50	1,25	4,00	1,75	0,824
Bacalao salado	1,00	1,00	1,00	0,00	0,691
Calamares	2,00	1,00	2,00	1,00	0,790
Gambas, camarones	2,00	2,00	2,00	0,75	0,411
Langostino	2,00	2,00	2,00	1,00	0,410
Lenguado	2,00	2,00	1,50	1,00	0,096
Mejillones	2,00	2,00	2,00	2,00	0,820
Merluza	2,00	1,00	2,00	1,00	0,765
Pescadilla	1,00	1,25	2,00	1,00	0,652
Pulpo	2,00	1,25	2,00	1,00	0,387
Salmón	2,00	2,00	2,00	2,00	0,887
Sardina fresca	1,00	1,00	1,00	1,00	0,568

MISCELÁNEA					
	Cronotipo Matutino (n=80)		Cronotipo Vespertino (n=91)		<i>p</i>
	MEDIA	IQR	MEDIA	IQR	
Croquetas congeladas	2,00	1,00	1,00	1,00	0,030
Churros	1,00	1,00	1,00	1,00	0,581
Empanadillas de atún congeladas	1,00	1,00	1,00	1,00	0,374
Ketchup	1,00	2,00	2,00	1,75	0,016
Mostaza	1,00	1,00	1,50	1,00	0,312
Palitos de merluza	1,00	1,00	1,00	0,00	0,066
Pizza cocinada	2,00	1,00	2,00	2,00	0,235
Sopas comerciales	1,50	2,00	2,00	2,00	0,423
Tomate frito	2,50	1,25	3,00	2,00	0,105
Gazpacho	2,00	3,00	2,00	3,00	0,963
Pan de molde	4,00	3,00	4,00	3,50	0,747

Los datos muestran la frecuencia de consumo de todos los alimentos estudiados, donde 1 representa el consumo más bajo (nunca o casi nunca) y 9 el consumo más alto (> 3 veces al día). IQR: Rango Intercuartil (Q3-Q1). Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney.

Anexo 15. Publicación derivada de los resultados obtenidos en la Fase 3 del presente proyecto

J Physiol Biochem (2015) 71:17–28
DOI 10.1007/s13105-014-0375-7

ORIGINAL PAPER

Diurnal rhythms of plasma GLP-1 levels in normal and overweight/obese subjects: lack of effect of weight loss

Joaquín Santiago Galindo Muñoz ·
Diana Jiménez Rodríguez ·
Juan José Hernández Morante

Received: 24 September 2014 / Accepted: 17 December 2014 / Published online: 28 December 2014
© University of Navarra 2014

Abstract Food intake is regulated by not only neuro-hormonal, but also social, educational, and even cultural factors. Within the former, there is a complex interaction between orexigenic (ghrelin) and anorexigenic (glucagon-like peptide-1 (GLP-1)) factors in order to adjust the food intake to caloric expenditure; however, the number of subjects that are unable to properly balance appetite and body weight is increasing continuously. A loss of circadian or diurnal coordination of any of these factors may be implied in this situation. Special attention has retrieved GLP-1 due to its usefulness as a therapeutic agent against obesity and related alterations. Thus, the objective of the present study was to compare GLP-1 diurnal synthesis between normal weight and overweight/obese subjects, and to evaluate whether weight loss can restore the synthesis rhythms of GLP-1. Three groups of 25 subjects were divided attending to their body mass index (BMI) in normal weight, overweight, or obese subjects. Diurnal (5 points) GLP-1 levels were analyzed. Secondly, an intervention (behavioral-dietary treatment) study was conducted to analyze the effect of weight loss on plasma GLP-1 concentrations. Our results showed that baseline GLP-1 level was significantly lower in normal weight

subjects ($p=0.003$); furthermore, our *cosinor* analysis revealed a higher amplitude ($p=0.040$) and daily GLP-1 variation (47 %) in these subjects. In fact, our ANOVA data showed a lack of rhythmicity in overweight/obese patients. Weight loss was not able to restore a diurnal rhythm of plasma GLP-1 levels. In summary, the present work shows a disruption of diurnal GLP-1 levels in overweight/obese subjects, which worsen as body fat progresses. The attenuation of the GLP-1 synthesis rhythms may be important to understand the impairment of food intake regulation in overweight/obese subjects.

Keywords Glucagon-like peptide 1 · Diurnal rhythm · Diet therapy · Overweight · Obesity

Abbreviations

OCDE	Organisation for Economic Co-operation and Development
CCK	Cholecystokinin
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
NPY	Neuropeptide Y
AgRP	Agouti-related protein
SEEDO	Spanish Society for the Study of Obesity
MetS	Metabolic syndrome

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s13105-014-0375-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

J. S. G. Muñoz · D. J. Rodríguez · J. J. H. Morante (✉)
Department of Nursing, Faculty of Nursing, Catholic University of Murcia,
Campus de Guadalupe, s/n, 30107 Murcia, Spain
e-mail: jjhemandez@ucam.edu

Introduction

Body weight is determined by a complex and reciprocal interaction of genetic, neuroendocrine, environmental, and psychological factors, which act as regulators of caloric intake and energy balance [29]. Peripheral

regulation includes hunger (ghrelin) and satiety signals (cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide-1 (GLP-1)) originated for the gastrointestinal tract, while central control is accomplished by several effectors consisting of neuropeptidergic (neuropeptide Y (NPY), Agouti-related protein (AgRP)), monoaminergic (dopamine) and endocannabinoid systems [32], among others.

Despite all these factors implied in weight balance, health professionals must face the huge progression of subjects with excessive fat accumulation. According to the Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE) data from 2011, half of the Spanish population is overweight and about 20 % are obese [23]. This is a key point, since, as it is well known, obesity predisposes to suffer serious disturbances, especially in relation to type 2 diabetes and cardiovascular diseases, or the simultaneous presence of both alterations, which is known as metabolic syndrome [2].

On this basis, scientific interest has been focused on clarifying the causal factors implied in obesity development [31]. There is no doubt that diet and exercise would be a first step. Any layperson can assume that to increase calorie intake leads to increase body weight. But, although it is true that from the years 1980–2000, calorie intake increased approximately 425 kcal/day [34], in the last decade (2000 to present), the number of calories has not increased, but remained stable or even tend to decrease [33]. However, obesity prevalence continues increasing almost inexorably.

Several theories attempt to explain this apparent paradox, as exposure to environmental pollutants [4]; changes in dietary quality with an increase of convenience foods, beverages, and snacks [9]; alterations of gut microbiota [36]; etc. Nevertheless, what seems clear is that, whatever the circumstances, homeostasis control of food intake in obese patients is altered, so an imbalance between calories ingested and consumed occurs.

Recently, it has been demonstrated that the involvement of circadian coordination loss, a concept known as chronodisruption, in the development of obesity and metabolic syndrome [14, 15], confirms the results obtained by Ando et al. in mice [3]. In fact, the impairment of biological rhythms occurs in several hormones implied in the regulation of food intake, as it has been described for leptin and ghrelin [24].

Another factor whose biological rhythm may also be altered is glucagon-like peptide 1 (GLP-1). The presence of a daily secretion pattern of GLP-1 in normal weight subjects was observed two decades ago [10]; however, data regarding overweight/obese subjects is somewhat scarce and/or controversial. Several authors point to a disruption of GLP-1 in extreme obese (morbid) subjects [5, 25] that is quickly reversed after bariatric surgery, whereas Mingrone et al. observed an incretin circadian rhythm even in morbid obesity [20]. Conversely, the effect of moderate weight loss by a hypocaloric diet on circadian rhythms of GLP-1 hormone has not been analyzed yet.

Therefore, the present work was performed with a double objective: on one hand, to compare GLP-1 diurnal rhythm synthesis between normal weight and overweight/obese patients, and in the event that there was a significant difference, to evaluate whether weight loss can restore the synthesis rhythms of GLP-1 in obese subjects.

Materials and methods

Subjects

Fifty participants (16 men and 34 women) with a body mass index (BMI) between 25.1 and 40.9 were recruited by means of e-mail and advertisements. On the other hand, a group of 25 subjects (4 men), with a BMI between 18.5–24.9, considered as normal weight according to the Spanish Society for the Study of Obesity (SEEDO) [28], was selected as control group.

Smokers; persons with clinically significant illness, including type 2 diabetes, kidney or hepatic disease; and those taking any medication known to affect body weight (thyroid hormone, corticosteroids, etc.) were excluded. For the overweight/obese group, subjects who were under dietary treatment prior to participation in the present study were also excluded.

The survey was carried out from June to December 2013, with previous written authorization by the Catholic University of Murcia Ethics Committee. Patients were informed about the design of this study orally and in written form. An explanation of the research project in the ethical sense was also given, informing about the aim of the results obtained, warranting confidentiality and

anonymity of the data, and respecting the Helsinki Declaration Agreement.

Study design

The present work was carried out in two phases. First, a cross-sectional study was performed to compare diurnal plasma GLP-1 levels between normal weight and overweight/obese subjects. Then, subjects with body weight excess underwent a balanced hypocaloric diet to obtain a 10 % reduction from their baseline body weight. A scheme of the study design is shown in Fig. 1.

Phase I: GLP-1 diurnal rhythm

Blood samples were obtained after an overnight fast at baseline (0800 hours) and every 4 h (view Fig. 1), at 1200, 1600, 2000, and 0000 hours. This time series was selected because it has been shown to be indicative of circadian rhythms in previous studies conducted by our research group [14, 15]. Blood collection was

performed at the beginning of the experiment in all groups and the extraction was repeated in those patients achieving at least a 10 % loss of their weight.

To avoid the possible influence of nutrient intake on GLP-1 synthesis, on the day of blood extraction, patients followed the same diet (supplementary data 1). The caloric content was adjusted based on their needs, and diet was divided into five meals. To ensure a similar composition of the meals, all patients ate in the university dining halls. In addition, to avoid possible external cues that could alter the diurnal rhythms, patients were instructed to avoid taking coffee (excepting breakfast) or other exciting beverages (tea, energy drinks, etc.) and to practice no strenuous exercise.

Phase II: hypocaloric treatment

Overweight/obese patients underwent a combined treatment of 3 months (12 weeks), based on a hypocaloric diet, designed following the guidelines

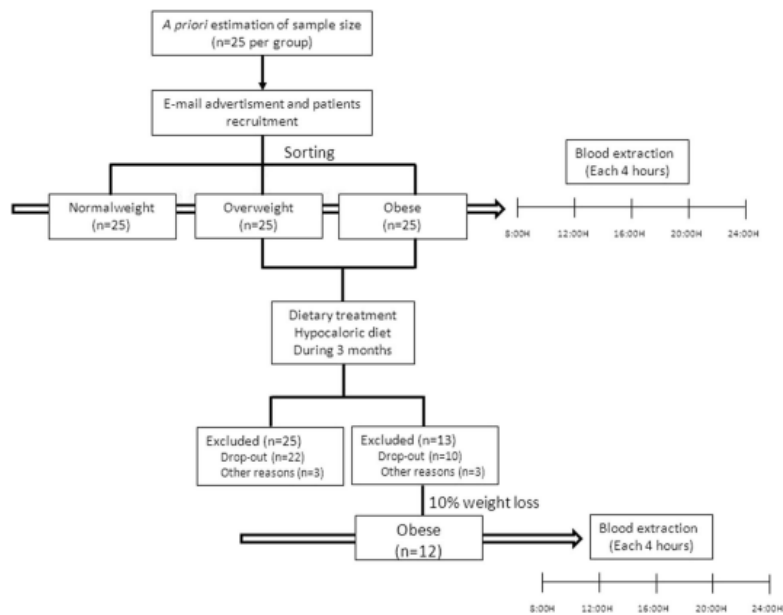


Fig. 1 Study flow diagram

proposed by the SEEDO and Spanish Federation of Nutrition, Food, and Dietetics (FESNAD) [13], and a cognitive-behavioral treatment, oriented to increase adherence and to avoid negative thoughts often associated with weight loss diets.

Patients were instructed to replace their usual diet with a Mediterranean diet. This diet was estimated to provide patients with the following nutrient composition: 50–60 % carbohydrates, 30–35 % lipids, and 15–20 % proteins. Total caloric intake was estimated through the subject's basal metabolic rate and physical activity level, again according to SEEDO procedures [13]. Hypocaloric diets were designed based on a reduction of 1000 kcal/day, trying to get a weight loss of 0.5–1 kg/week.

Participants followed this prescription until they achieved a weight loss of 10 % from baseline. Patients were monitored weekly to analyze weight loss and changes in body composition. Subsequently, but within the same weekly visit, cognitive-behavioral therapies including relaxation, social skills, stimulus control, and self-esteem therapies, were performed during the 12 sessions. These techniques have been previously described as a more effective therapeutic approach than diet alone for the treatment of obesity [11].

Dietitian (J.S.G.-M.) designed diets with the assistance of Dietowin® 7.0 [17]. This software includes a nutritional composition of more than 600 foods, according to the Spanish food composition tables. Hypocaloric diets were structured into five meals with the following caloric distribution (approximate): breakfast 20 %, mid-morning 10 %, lunch 35 %, mid-afternoon 10 %, and dinner 20 %. Diets were designed according to the preferences of the patients, and unpleasant foods were excluded. Daily energy expenditure was re-estimated weekly, and diets were reformulated on the same basis to try to more accurately adjust to the patient's needs.

Anthropometric measurements

Weight was determined in bare-footed subjects wearing light clothes using a digital electronic weighing scale. Height was determined using a Harpenden digital stadiometer (range 0.70–2.05 m), with the subject upright and the head in the Frankfurt plane. From these data, the body mass index (BMI) was calculated.

Total body fat (%) was measured by bioimpedance with a Tanita Model TBF-300 (Tanita Corporation of America, Arlington Heights, IL). Body fat distribution

was assessed using the waist circumference at the level of midway between the lower rib margin and the iliac crest. Anthropometric measurements were carried out three times by the same anthropometrist.

Clinical analysis and metabolic syndrome determination

Blood samples were collected and distributed into chilled tubes containing EDTA, with the addition of aprotinin (500 kIU/ml blood), for the analysis of plasma GLP-1, and immediately centrifuged, for 10 min at 4000g to isolate the plasma content. These samples were stored at -80°C until analysis. Venous blood samples were obtained after overnight fasting.

To determine the presence or absence of metabolic syndrome (MetS) the definition proposed by the International Diabetes Federation [2] was followed. Plasma concentrations of glucose, triacylglycerides, and high-density lipoprotein (HDL-c) cholesterol were determined with commercial kits (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), following the manufacturer's guidelines. Arterial pressure was also measured.

Fasting and postprandial plasma levels of biologically active forms of GLP-1 (GLP1_{7–36} amide and GLP1_{7–37}) were measured by fluorescence ELISA through the human glucagon-like peptide 1 (active) kit (Millipore, Billerica, MA) with a luminescence multi-plate reader (SpectraMax L, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). The sensitivity of the method was 2 pM. The intra-assay coefficient of variation (CV) was 8 % at a plasma GLP-1 concentration of 4 pM and 6 % at 12 pM. Between-assay CV was 13 % at 4 pM and 7 % at 12 pM.

Statistical analysis

Population size was estimated through the GPower 3.0 software (Dusseldorf, Germany) [18]. Through this program, an a priori power analysis for the *F* test was performed to try to control both types 1 and 2 probability errors. Thereby, considering a power ($1-\beta=0.80$) and a medium effect size ($f=0.25$), the number of subjects per group resulted in 25 individuals.

Clinical, anthropometrical, and nutritional data are represented as mean \pm sem. Comparisons among GLP-1 levels with time and into each group were analyzed by means of the repeated measures ANOVA test, with a post hoc test of Bonferroni's correction. A mixed factorial design using *time* as within-subject factor and *group* (normal weight, overweight, or obese) as between-

subject factor was conducted to analyze possible interaction (time \times group) in GLP-1 levels. Because the groups were partially heterogeneous with respect to age and sex, both variables were included in an analysis of covariance (ANCOVA) to assess their influence on the data observed. MetS was also included to evaluate a possible influence of patient's metabolic status on GLP-1 levels.

The single *cosinor* method was used to analyze diurnal rhythms of plasma GLP-1 concentrations. This inferential method involves fitting a curve of predefined periods by the method of least squares. The rhythm characteristics estimated by this method include the *mesor* (middle value of the fitted cosine representing a rhythm adjusted mean), the *amplitude* (half the difference between the minimum and maximum of the fitted cosine function) and the high point or *acrophase* (time of peak value in the fitted cosine function expressed as the lag in hours and minutes from midnight). This procedure describes two additional parameters: percent of variance (an R^2 value \times 100), which indicates how well a 24-h circadian pattern fits the data, and an overall p value that tests for the presence of a circadian component with a period of 24 h. These variables were analyzed with the assistance of Chrono-Fit® software [37].

Differences in rhythmicity among the groups studied (normal weight, overweight, and obese groups) were performed through a one-way ANOVA analysis with a Bonferroni's post hoc correction test. Finally, a paired t test was performed to analyze differences before and after weight loss.

All statistical analyses were carried out using SPSS for windows (release 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The level of significance for all statistical tests and hypotheses was set at $p < 0.05$.

Results

Clinical characteristics of the population studied

Baseline clinical characteristics of normal weight, overweight, and obese subjects are represented in Table 1. Evidently, since it was a requirement for classification in different groups, the mean BMI was significantly higher in the obese group, like weight, body fat, waist circumference, and diastolic blood pressure, whereas HDL-c was significantly lower. As a whole, these data indicate a worse metabolic stability in the obese group.

On the other hand, baseline (08:00) fasting plasma GLP-1 level was significantly lower in normal weight than overweight/obese subjects; although no significant differences in the AUC_{GLP-1} were observed (Table 1).

Diurnal GLP-1 expression in normal weight and overweight/obese subjects

Our data indicated that plasma GLP-1 levels showed a marked diurnal rhythm in normal weight subjects, whereas this expression pattern seemed to be impaired or flattened in overweight and especially in obese subjects (Fig. 2). To reinforce this observation, our ANOVA analysis revealed significant differences among groups at 0800, 1200, and 2000 hours (Fig. 3). In addition, a significant interaction (time \times group) between diurnal plasma levels of GLP-1 and the obesity degree ($p_{\text{interaction}} = 0.011$) was observed.

When studying each group independently, our ANOVA analysis revealed significant differences among time in normal weight subjects ($p = 0.027$). On the other hand, there were no differences concerning time in overweight subjects ($p = 0.344$) and obese subjects ($p = 0.704$) (Fig. 3), which indicate the absence of a diurnal expression rhythm.

As shown in Table 2, which summarizes the parameters estimated to define diurnal rhythms, BMI significantly influence GLP-1 diurnal levels, since normal weight subjects showed a significant lower mesor (mean GLP-1 plasma level) and a significant higher amplitude than the other groups ($p = 0.007$ and $p = 0.040$, respectively), indicating a greater variation of GLP-1 plasma levels. Effectively, a higher percent of variation was observed in normal weight (46.6 %, $p = 0.009$) compared with overweight (23.4 %, $p = 0.302$) and obese (4.6 %, $p = 0.613$) subjects. These results remained significant after correction for mesor parameter; however, the amplitude significance was lost after adjustment for age and MetS.

Effect of hypocaloric dietary treatment on diurnal rhythm of plasma GLP-1 levels

As a whole, i.e., considering both overweight and obese groups, after the dietary-behavioral treatment, our patients achieved a mean weight loss of 6.8 kg, with an average body fat loss of 4.7 % and a BMI loss of 2.5 kg/m². As expected, the greatest weight reduction was

Table 1 Baseline clinical characteristics of the population studied attending to their obesity degree

	Normal weight (n=25)	Overweight (n=22)	Obesity (n=24)	p value (ANOVA)
Age (years)	26±2b	34±3a,b	37±2a	0.002
Weight (kg)	63.7±1.6c	77.0±2.2b	94.4±3.0a	<0.001
BMI	22.66±0.32c	27.41±0.29b	34.88±0.88a	<0.001
Body fat (%)	26.52±1.64c	32.67±1.52b	41.33±1.50a	<0.001
Waist (cm)	78±1c	91±1b	108±3a	<0.001
SBP (mmHg)	120±5	128±4	131±2	0.140
DBP (mmHg)	65±3b	71±2a,b	78±2a	0.004
Fasting glucose (mg/dl)	108±7	103±9	101±8	0.773
Triglycerides (mg/dl)	151±11	171±28	169±11	0.624
HDL-c (mg/dl)	65±5a	47±3b	43±2b	<0.001
Metabolic syndrome (n, %)	3, 12 %	10, 45 %	12, 50 %	–
Energy intake (Kcal)	3221±484	2083±685	3613±642	0.373
Carbohydrates (g)	331±52	176±48	323±39	0.238
(%)	41.35±4.01	34.41±2.06	37.15±2.80	0.530
Lipids (g)	151±27	110±43	170±32	0.583
(%)	42.09±3.13	46.43±3.43	42.14±0.68	0.660
Proteins (g)	136±25	97±26	197±56	0.345
(%)	16.56±1.90	19.16±1.37	20.72±2.38	0.381
Ethanol (g)	5±2	4±4	4±2	0.908
Cholesterol (mg)	449±76	255±20	638±244	0.392
Fiber (g)	39±10	22±10	42±11	0.570
Fasting GLP-1 (pM)	8.27±0.13b	9.02±0.13a	8.86±0.09a	0.003
AUC _{GLP-1} (pM/h)	136.59±2.58	139.16±2.63	142.92±0.22	0.189

Mean comparison between groups were analyzed by the *one-way* ANOVA test. Significant differences are represented by different letters ($p < 0.05$)

Mean s.e.m. *BMI* body mass index, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *HDL-c* high-density level cholesterol, *EAT-26* score Eating Attitudes Test-26, *AUC* area under curve.

observed in patients with higher baseline body weight ($r=0.588$, $p < 0.001$). Our data indicated an average weight decrease of 1.1 kg/week. Unfortunately, the dropout rate was quite prominent (see supplemental data 2), since only 12 subjects reached the initial target set of 10 % of weight loss (from baseline) within 3 months. Referring to those subjects, our data showed an improvement of all clinical parameters (excepting fasting glucose), a fact that was not reflected in either baseline plasma GLP-1 level and AUC_{GLP-1} (Table 3).

In addition, our repeated measures ANOVA analysis revealed that weight loss was not able to establish a diurnal rhythm of GLP-1 secretion after weight reduction ($p=0.465$) (Fig. 4). Furthermore, the post hoc analysis did not reveal any difference

attending to time ($p > 0.050$ in all cases) before and after the treatment (Fig. 4). The cosinor analysis showed no significant differences in mesor ($p=0.551$) and amplitude ($p=0.085$), which reinforces the similarity of both diurnal GLP-1 synthesis rates before and after weight loss.

Discussion

The present work was primarily performed with the aim of comparing the diurnal synthesis of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in normal weight and overweight/obese subjects. In this regard, our data effectively reflected a strong diurnal rhythm of plasma GLP-1

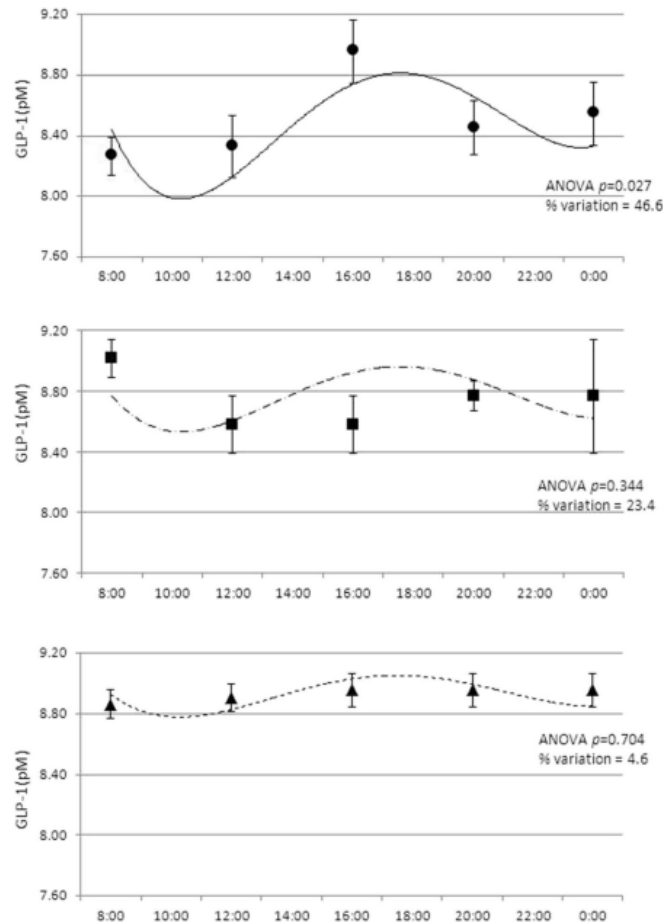


Fig. 2 Raw group-average data (mean \pm sem) and fitted cosinor curves in normal weight (*whole line*), overweight (*bigger dashed line*), and obese groups (*smaller dashed line*) for plasma GLP-1 levels

levels in normal weight subjects, but it was absent in the other groups.

Interestingly, our data showed that at fasting (0800 hours), overweight/obesity patients had higher baseline GLP-1 values than normal weight subjects. This observation contradicts several previous studies that have shown no significant differences in baseline GLP-1 levels depending on the obesity degree [7].

Otherwise, the most common observation from these authors is an attenuated postprandial response of GLP-1 synthesis in obese subjects, as the same way as happens in the present study. At first, it may seem contradictory that the baseline GLP-1 levels, an anorexigenic hormone, were greater in overweight/obese than in lean subjects, although a possible explanation would be provided by the previous observations of Tamayoki-Tojo

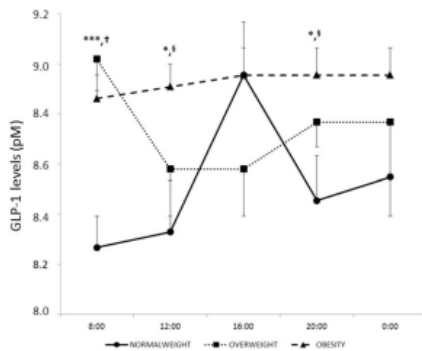


Fig. 3 Daily GLP-1 synthesis pattern in the population studied attending to their obesity degree. Significant differences between groups were calculated by a mixed factorial ANOVA procedure ($***p<0.001$; $*p<0.050$. Dagger indicates significant differences between normal weight and overweight/obese groups. Section sign indicates significant differences between normal weight and obese group)

et al., who have observed an association between elevated GLP-1 circulating levels and Metabolic Syndrome (MetS) risk factors components [35]. In the present work, although overweight/obese subjects were not diagnosed with type 2 diabetes or cardiovascular disease, they showed a high metabolic impairment (as it was reflected by the high MetS prevalence), which may explain, at least in part, why the overweight/obesity subjects evaluated had higher baseline plasma GLP-1 values than our lean subjects.

On the other hand, a previous study of Carr et al. has shown no significant differences in baseline GLP-1 levels depending on the obesity degree [7]. Apparently, given our data and those of other authors, plasma GLP-1 levels are strongly influenced by the metabolic status of the patient, and issues such as the degree of obesity, the presence of MetS, and other parameters such as age should be taken into account to correctly interpret the physiological role of circulating GLP-1.

Focusing on the synthesis pattern of lean subjects, the highest synthesis point occurred just after the main meal (which contributed about 35 % of daily calories), which coincides with the anorexigenic function of this hormone. By contrast, the production of GLP-1 was much reduced after dinner (25 % of daily energy), which could be associated with the decreased insulin sensitivity that physiologically occur in any subject [6].

Main differences in GLP-1 synthesis were observed at 0800, 1200, and 2000 hours, which corresponds with times of fasting and before lunch and dinner, i.e., with the lowest concentration of nutrients in the stomach. If we consider that the GLP-1 is a hormone precisely secreted as a result of the presence of nutrients in the stomach or proximal intestine, that act through vagal pathways to stimulate L cells to secrete GLP-1 [27], it is feasible to assume that overweight and obesity subjects have an altered response to the presence of nutrients or a defective afferent vagal communication from the stomach through the medium small intestine. To reinforce this idea, a recent report of Meyer-Gerspach et al. have shown a delayed gastric emptying in obese subjects after

Table 2 Rhythmicity measures (amplitude, mesor, acrophase, and percentage of variance) in the different groups studied

	Normal weight (n=25)	Overweight (n=22)	Obesity (n=24)	p (ANOVA)	P_{sex} P_{age} P_{MetS}	Observed power**
Mesor	8.45±0.04a	8.77±0.19b	8.93±0.03b	0.007	0.028 0.022 0.021	0.940
Amplitude	0.60±0.10a	0.24±0.10a,b	0.16±0.05b	0.030	0.035 0.055 0.054	0.644
Acrophase	0.70±0.10	0.57±0.02	0.34±0.55	0.245		
Variation	46.6 %	23.4 %	4.6 %	-		

Mean s.e.m. Mean comparisons between groups were analyzed by the *one-way* ANOVA test. Significant differences are represented by different letters ($p<0.05$)

*P value was calculated by a two-way ANCOVA analysis to evaluate the influence of sex, age, and the metabolic syndrome

**Power analysis was calculated with an $\alpha=0.05$ value

Table 3 Clinical characteristics of the obese population studied before and after dietary intervention

	Baseline (n=24)	After treatment (n=12)	Difference (95 % CI)	p value (paired t test)
Weight (kg)	94.4±3.0	85.2±2.4	-9.1 (-12.7 to -5.6)	<0.001
BMI	34.88±0.88	31.37±0.76	-3.51 (-4.86 to -2.1)	<0.001
Body fat (%)	41.33±1.50	36.20±1.82	-5.13 (-6.91 to -3.34)	<0.001
Waist (cm)	108.0±2.9	99.4±2.0	-8.7 (-13.1 to -4.2)	0.001
SBP (mmHg)	131±2	125±3	-6 (-11 to -1)	0.028
DBP (mmHg)	78±2	73±2	-5 (-9 to -3)	0.001
Fasting glucose (mg/dl)	101±8	96±8	-5 (-44 to 32)	0.660
Triglycerides (mg/dl)	169±6	89±13	-80 (-103 to -56)	<0.001
HDL-c (mg/dl)	43±1	56±2	13 (6-18)	0.007
Fasting GLP-1 (pM)*	8.86±0.09	8.82±0.10	0.02 (-3.05 to 3.02)	0.992
AUC _{GLP-1} (pM/h)*	142.92±0.22	141.56±1.48	-1.36 (-5.97 to 3.24)	0.816

Mean s.e.m. *BMI* body mass index, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *HDL-c* high-density level cholesterol, *AUC* area under curve. Mean comparison between groups were analyzed by a paired *t* test. Significant differences are represented by italicized characters (*p*<0.05)

*Plasma GLP-1 levels were analyzed only in those subjects that achieved a 10 % body weight loss (n=12)

a standardized solid or liquid meal, which was reflected in a reduced postprandial GLP-1 synthesis [19].

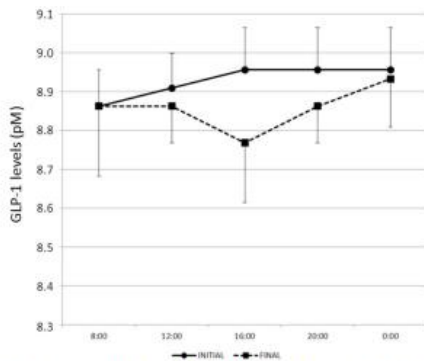


Fig. 4 Plasma GLP-1 circadian synthesis pattern before and after 3 months of hypocaloric dietary intervention

Although there is abundant information about the synthesis of GLP-1 in the literature reviewed, most of the previous works revised refer to the short- or mid-term effect of several nutrients [21] or the effect of massive weight loss after surgical procedures such as gastric bypass [25], but to the best of our knowledge, this is the first study describing the GLP-1 synthesis rates after a moderate weight loss by a balanced dietary treatment in moderate overweight/obese subjects.

GLP-1 rhythms were much more attenuated in overweight subjects, and especially in those with obesity; concretely, the former showed higher values at 0800 hours (baseline), while the latter exhibited little variation in plasma concentration throughout the day, hindering the physiological interpretation of the results obtained. Notwithstanding, statistical significance was lost after adjustment for age and MetS, suggesting, as mentioned above, that these variables are of great relevance regarding GLP-1 synthesis. Nevertheless, we can deduce a progressive decline in the rate of synthesis as the accumulation of

body fat progresses, a situation that could be mimicking a kind of GLP-1 resistance.

The disruption of circadian rhythms has been clearly described for other hormones involved in the regulation of appetite and body weight, such as cortisol [12] or leptin [22]. Obesity in humans is usually associated with high circulating levels of cortisol and leptin, reflecting a state of cortisol and leptin resistance. But, perhaps, the most important fact in this regard is that those subjects with an impaired synthesis rate of these hormones have, in turn, an impaired metabolic state, such as increased sympathetic nervous activity, decreased insulin sensitivity, and increased fat accumulation [8, 16, 26]. As a whole, appetite-related hormone resistance leads to the development of obesity and related alterations, to which it might be contributing to the GLP-1 resistance state of our patients.

The next question would be to assess whether weight loss is able to restore “normal” levels of these hormones. In the present study, a 3-month dietary intervention did not significantly change the diurnal rhythm of GLP-1 synthesis. Several hypotheses arise by this data: on one hand, in order to observe significant changes, a greater or faster loss of body weight may be required. On the other hand, patients with obesity may need a longer period of time to manifest a physiological change toward normalization of biological rhythms.

Again, gastric bypass studies have provided information on this regard. In the work performed by Sumithran et al. [30], authors observed that at 10 weeks post-intervention (mean weight loss of 13 kg), plasma GLP-1 levels remained unchanged, and only after 62 weeks (mean weight loss of 62 kg), GLP-1 levels slightly decreased. In contrast, other gastrointestinal hormones such as ghrelin and peptide YY appear to be more sensitive to weight loss since they significantly changed within the first 10 weeks. Therefore, based on the data of Sumithran et al. and those obtained in the present work, the hormone GLP-1 appears to be particularly resistant to changes in body weight. Thus, impairment of the diurnal synthesis rate seen in our obese subjects might be due to physiological and metabolic changes independent of body weight, which may be related with the development of alterations in the regulatory signals that modulate food intake. Also, the lack of any circadian variation in overweight, and particularly obese subjects, may be due to prolonged

nutrient presences in the gastrointestinal tract with alterations in gastric emptying (vs. lean subjects).

Contrary to our observations and those of Sumithran et al., other authors [5, 20, 25] have shown a quick restoration of circadian GLP-1 levels after bariatric surgery. In the same line, Adam et al. have observed significant lower GLP-1 concentrations after a 6-week very low calorie diet intervention [1], suggesting as a whole that fast body weight loss has a higher impact on diurnal plasma GLP-1 levels than moderate losses, as in the present study. Further studies with a larger population size and increased time duration are needed to confirm the effect of weight loss on the neuroendocrine control of food intake, and concretely on the GLP-1 hormone.

At this point, it should be appropriate to comment on some limitations of the present work. Firstly, this paper focuses on the study of a single gastrointestinal hormone, so we can only obtain a small idea of how weight loss through a balanced diet modifies the circadian synthesis rhythm of the hormones involved in the regulation of food intake. On the other hand, no specific circadian marker, such as circadian *clock* gene expression was measured in these patients, so we cannot totally ensure that the GLP-1 synthesis rate decline observed in our subjects was due to their obesity or to a previous disruption of their biological rhythms.

In summary, this work shows, for the first time, the disruption of diurnal GLP-1 synthesis rhythms, which worsen as overweight or accumulation of body fat progress. The attenuation of the GLP-1 synthesis rhythms may be important to understand how overweight/obesity subjects regulate food intake. Furthermore, the data of the present study may help, at least in part, to explain the failure of dietary treatment in obese patients. That is, in our opinion, when a patient loses weight, the neurohormonal food intake control system does not change enough to adapt intake to the new bodyweight. In this line, the use of GLP-1 analogs might improve not only obesity-related alterations but also prevent weight regain.

Acknowledgments We would like to thank the psychologists Magdalena Gomez and Rosario Gomez for their assistance in the psychological and behavioral treatment of overweight and obese patients of the present study. We also want to thank Rubén Cañavate for his assistance in the language editing of the manuscript. The authors have no conflicts of interest to declare. The present work was funded by PMAFI/14/12 project, from the Support for Research Help Program of the Catholic University of Murcia.

References

- Adam TC, Jocken J, Westerterp-Plantenga MS (2005) Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects. *Obes Res* 13:710–716
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006) Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23:469–480
- Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A (2005) Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 146:5631–5636
- Baillie-Hamilton PF (2002) Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 8:185–192
- Bose M, Teixeira J, Olivan B, Bawa B, Arias S, Machineni S, Pi-Sunyer X, Scherer PE, Laferrere B (2010) Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes* 2:47–55
- Byberg S, Hansen AL, Christensen DL, Vistisen D, Aadahl M, Linneberg A, Witte DR (2012) Sleep duration and sleep quality are associated differently with alterations of glucose homeostasis. *Diabet Med* 29:e354–e360
- Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Ahrén B (2010) Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 95:872–878
- Carter S, Caron A, Richard D, Picard F (2013) Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Interv Aging* 8:829–844
- Duffey KJ, Popkin BM (2011) Energy density, portion size, and eating occasions: contributions to increased energy intake in the United States, 1977–2006. *PLoS Med* 8:e1001050
- Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V (1993) Glucagon-like peptide-1(7–36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man—acute postprandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 138:159–166
- Foster GD, Makris AP, Bailer BA (2005) Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 82(1 Suppl):230S–235S
- García-Prieto MD, Tébar FJ, Nicolás F, Larqué E, Zamora S, Garaulet M (2007) Cortisol secretory pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:185–191
- Gargallo Fernández MM, Breton Lesmes I, Basulto Marset J, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J; FESNAD-SEEDO consensus group (2012) Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity treatment (III/III). *Nutr Hosp* 27:833–864
- Hernandez-Morante JJ, Gomez-Santos C, Margareto J, Formiguera X, Martínez CM, González R, Martínez-Augustín O, Madrid JA, Ordovas JM, Garaulet M (2012) Influence of menopause on adipose tissue clock gene genotype and its relationship with metabolic syndrome in morbidly obese women. *Age (Dordr)* 34:1369–1380
- Hernandez-Morante JJ, Gomez-Santos C, Milagro F, Campión J, Martínez JA, Zamora S, Garaulet M (2009) Expression of cortisol metabolism-related genes shows circadian rhythmic patterns in human adipose tissue. *Int J Obes* 33:473–480
- Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, Cavaliere G, Gifuni G, Barletta A (2009) From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:146–152
- Cuervo-Zapatel M, Muñoz-Hornillos M, Astiasarán-Anchía I, Martínez-Hernández JA (2004) Alimentación Hospitalaria. Díaz de Santos, Madrid
- Mayr S, Erdfelder E, Buchner A, Faul F (2007) A short tutorial of GPower. *Tutor Quant Methods Psychol* 3:51–59
- Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger B, Nessenius F, Napitupulu M, Schulte FH, Steinert RE, Beglinger C (2014) Gastric and intestinal satiation in obese and normal weight healthy people. *Physiol Behav* 129:265–271
- Mingrone G, Nolfe G, Gissey GC, Iaconelli A, Leccesi L, Guidone C, Nanni G, Holst JJ (2009) Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and in type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia* 52:873–881
- Mul JD, Begg DP, Barrera JG, Li B, Matter EK, D'Alessio DA, Woods SC, Seeley RJ, Sandoval DA (2013) High-fat diet changes the temporal profile of GLP-1 receptor-mediated hypophagia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R68–R77
- Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW (2010) Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 21:643–651
- OCDE (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2010) In: Obesity and the economics of fat: fit not fat. Paris, France. <http://www.oecd.org/els/health-systems/46068529.pdf>. Accessed 23 Sept 2014
- Patton DF, Mistlberger RE (2013) Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front Neurosci* 7:185
- Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, Kern B, von Fluee M, Beglinger C (2012) Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 22:740–748
- Quilliot D, Böhme P, Zannad F, Ziegler O (2008) Sympathetic-leptin relationship in obesity: effect of weight loss. *Metabolism* 57:555–562
- Rocca AS, Brubaker PL (1999) Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 140:1687–1694
- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B (2007) Grupo Colaborativo de la SEEDO 2007 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 128:184–196
- Sohn JW, Elmquist JK, Williams KW (2013) Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends Neurosci* 36:504–512

30. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J (2011) Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 365:1597–1604
31. Tchernof A, Després JP (2013) Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93:359–404
32. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F (2008) Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:158–168
33. Varela-Moreiras G, Ruiz E, Valero T, Avila JM, del Pozo S (2013) The Spanish diet: an update. *Nutr Hosp* 28:13–20
34. Willett WC (1998) Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 67:556S–562S
35. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, Masuda T, Izumi T (2010) Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 9:17
36. Zhao L (2013) The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 11:639–647
37. Zuther P, Gorbey S, Lemmer B (2009) Chronos-Fit 1.06. <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/phar/lehre/chrono.html>. Accessed 23 Sept 2014

