

**EL ÍNDICE TRIGLICÉRIDOS-GLUCOSA:
MARCADOR DE INSULINO-RESISTENCIA,
ADIPOSIDAD Y PREDICTOR METABOLICO-
PRANDRIAL EN PROGRAMAS DIETÉTICOS DE
CONTROL DEL PESO.**

2022-2023

Autor: FERNANDO VIDAL-OSTOS DE LARA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS

Director: Dr. JOSÉ ALFREDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Codirector: DR. ARNE ASTRUP

Tutora: Dra. RAQUEL MARTIN FOLGAR

El Prof. José Alfredo Martínez Hernández



CERTIFICA:

Que los trabajos de investigación que se exponen en la memoria de Tesis Doctoral **“EL ÍNDICE TRIGLICERIDOS-GLUCOSA: MARCADOR DE INSULINO RESISTENCIA, ADIPOSIDAD Y PREDICTOR METABOLICO-PRANDRIAL EN PROGRAMAS DIETETICOS DE CONTROL DEL PESO.”** han sido realizados bajo su dirección por el graduado en Bioquímica y Medicina Fernando Vidal-Ostos de Lara y está conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere la comisión de doctores del tribunal designado por la Universidad Nacional de Educación a Distancia.

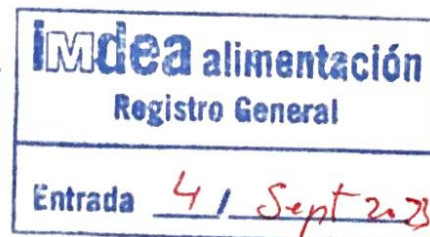
El doctorando presenta dos publicaciones relativas a su investigación doctoral:

- Vidal-Ostos F, Ramos-Lopez O, Blaak EE, Astrup A, Martinez JA. The triglyceride-glucose index as an adiposity marker and a predictor of fat loss induced by a low-calorie diet. Eur J Clin Invest. 2022 Jan;52(1):e13674. doi: 10.1111/eci.13674. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34453322.
- Vidal-Ostos F, Ramos-Lopez O, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, Handjieva-Darlenska T, Kunešová M, Blaak EE, Astrup A, Martinez JA; Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Dietary protein and the glycemic index handle insulin resistance within a nutritional program for avoiding weight regain after energy-restricted induced weight loss. Nutr Metab (Lond). 2022 Oct 19;19(1):71. doi: 10.1186/s12986-022-00707-y. PMID: 36261843; PMCID: PMC9583584.

Firmado: Prof. José Alfredo Martínez Hernández

Madrid, Julio 2023

Dr. J. ALFREDO MARTINEZ



To whom it may concern

Prof. Arne Astrup

DECLARES:

That the research presented in the Doctoral Thesis report "**EL ÍNDICE TRIGLICERIDOS-GLUCOSA: MARCADOR DE INSULINO RESISTENCIA, ADIPOSIDAD Y PREDICTOR METABOLICO-PRANDRIAL EN PROGRAMAS DIETETICOS DE CONTROL DEL PESO.**" have been carried out by the graduate in Medicine Fernando Vidal-Ostos de Lara (MD) and that he authorizes the submission to obtain a PhD degree, in order to be examined by The Doctoral Committee appointed by the National University of Distance Education (UNED).

The PhD candidate has two ³³publications concerning his PhD investigation:

- Vidal-Ostos F, Ramos-Lopez O, Blaak EE, Astrup A, Martinez JA. The triglyceride-glucose index as an adiposity marker and a predictor of fat loss induced by a low-calorie diet. Eur J Clin Invest. 2022 Jan;52(1):e13674. doi: 10.1111/eci.13674. Epub 2021 Sep 5. PMID: 34453322.
- Vidal-Ostos F, Ramos-Lopez O, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, Handjieva-Darlenska T, Kunešová M, Blaak EE, Astrup A, Martinez JA; Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Dietary protein and the glycemic index handle insulin resistance within a nutritional program for avoiding weight regain after energy-restricted induced weight loss. Nutr Metab (Lond). 2022 Oct 19;19(1):71. doi: 10.1186/s12986-022-00707-y. PMID: 36261843; PMCID: PMC9583584.

27th July 2023

Arne V Astrup

Signed: Prof. Arne Astrup

Copenhagen July 2023

Agradecimientos

Esfuerzo, trabajo, estudio, coordinación, organización y dedicación, han sido clave para que esta tesis llegue a su fin. Fin, que no es sino el principio de una carrera científica, por lo que son varias las instituciones y personas a las que he de expresar mi más sincera gratitud.

He de expresar mi más sincera gratitud al profesor Dr. José Alfredo Martínez Hernández por aceptarme bajo su dirección en este proyecto de tesis, por confiar siempre en mí, por sus ánimos y su dedicación; por todo ello, parte de este mérito también es suyo. Ese mérito que tienen los profesores de inculcar en sus alumnos la pasión por el saber, el valor del esfuerzo y el amor por la ciencia. Con todo ello y más razones que no puedo plasmar en esta breve carta, le estaré eternamente agradecido.

Al profesor Dr. Arne Astrup, por aceptarme como codirector de esta tesis, facilitar los procedimientos correspondientes a la base de datos *Diabetes, Obesity and Genes* (DIOGenes), sus consejos, asesoramiento científico, y animarme a enriquecerme en los conocimientos de la nutrición médica.

A la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), únicamente tengo palabras de gratitud, por su calidad docente, flexibilidad formativa y buen trato. Me gustaría destacar en estos agradecimientos al profesor Dr. José Luis Martínez Guitarte, por su labor como responsable del programa de doctorados de la Facultad de Ciencias y su disponibilidad. A la profesora Dra. Raquel Martín Folgar, por su gran trabajo como tutora, muchas gracias. A todo el personal y compañeros que forman parte de la UNED. A todos, gracias por el gran trabajo que hacéis, sois geniales, seguid así y no cambiéis. A la Dra. Merlo, por haber sido un apoyo incondicional en el proceso de finalización de este trabajo, sinceramente, gracias.

A mi familia, en especial a mis padres Teresa y Fernando, a mi hermana Teresa, y su marido Luis, a mi sobrino Luis Jr. y a mi tía Pastora. Muchas gracias por la confianza depositada en mí, por los ánimos, la comprensión y el tiempo, que han sido la “gasolina” para seguir adelante con este proyecto.

ÍNDICE

ÍNDICE	5
Abreviaturas:.....	11
Resumen de tablas:	17
Resumen de Figuras:.....	21
INTRODUCCIÓN.....	25
1. Obesidad.	26
1.1 Definición, diagnóstico y clasificación.	26
1.2 Etiopatogenia de la Obesidad.	37
1.2.1 Desequilibrio calórico-metabólico.	39
1.2.2 Determinantes ambientales, familiares y comunitarios.	40
1.2.3 Genética y modificaciones epigenéticas.	41
1.2.4 Papel de la Microbiota.	42
1.3 Manifestaciones fisiopatológicas asociadas al exceso de peso.	43
➤ Dismetabolismo de los hidratos de carbono: resistencia a la insulina.	43
➤ Resistencia a la Insulina.	46
➤ Alteraciones del metabolismo lipídico: Dislipemia.	47
➤ Inmunocompetencia e inflamación.	48
➤ Aumento del tono simpático vascular y arteriosclerosis.	48
➤ Esteatosis hepática.....	49
➤ Pro-oncogénesis.	49
➤ Otras manifestaciones fisiopatológicas relacionadas con la obesidad.....	50
1.4 Comorbilidades clínicas asociadas a la Obesidad.	51
➤ Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).....	51

➤ Hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.....	52
➤ Hígado graso no alcohólico o Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE).	52
➤ Síndrome metabólico.....	53
➤ Nefropatías.	54
➤ Procesos oncológicos y cáncer.	55
➤ Otras complicaciones relacionadas con el exceso de peso.	55
2. Tratamiento de la Obesidad.	62
2.1 Cambios en el estilo de vida y peso corporal.	62
2.2 Tratamiento médico nutricional para la pérdida de peso.	63
2.2.1 Dieta baja en calorías (LCD).	63
2.2.2 Dieta muy baja en calorías (VLCD).	64
2.2.3 Dietas con diferente distribución de macronutrientes.	64
2.2.3.1 Papel del contenido en carbohidratos de la dieta.	65
2.2.3.1.1 Dietas cetogénicas muy bajas en carbohidratos.	65
2.2.3.1.2 Índice glucémico y fibra en la dieta.	66
2.2.3.1.3 Carga glucémica (CG) de la dieta.	67
2.2.3.2 Papel del contenido en proteínas en la dieta.	68
2.2.3.3 Papel del contenido en grasas en la dieta.	68
2.2.4. Micronutrientes dietéticos: obesidad y tratamiento de la pérdida de peso.	69
2.2.5 Dietas basadas en formulas y sustitución de comidas.	69
2.2.6 Crononutrición: dietas intermitentes y cronorestringidas.	70
2.2.7 Dietas populares, pintorescas, engañosas y mágicas.	70
2.3 Actividad física y ejercicio programado.	71
2.4 Estrategias farmacológicas.	72
2.4.1 Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y su receptor (GLP-1R).....	74

2.5 Probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal.....	76
2.6 Terapia cognitivo-conductual y educación nutricional.....	77
2.7 Cirugía de la obesidad.....	77
3. Medicina personalizada de precisión.....	78
3.1 Nutrición estratificada, personalizada y de precisión.....	79
3.2 Biomarcadores de predicción y prescripción personalizada.....	82
3.3 Marcadores lipídicos y de resistencia a la insulina: Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG).	83
OBJETIVOS OMS/WHO 2030 Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	86
OBJETIVOS OMS/WHO 2030.....	87
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	89
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	91
MATERIAL Y MÉTODOS.....	94
1. DISEÑO DEL PROYECTO.....	95
1.1 Intervención Nutricional.....	95
1.1.1 Período de intervención dietética con LCD.....	99
1.2 Financiación.....	100
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	100
2.1 Criterios de inclusión.....	100
2.2 Criterio de exclusión.....	100
3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	102
3.1 Variables basales: datos de filiación, determinaciones antropométricas, datos clínicos, y factores de estilos de vida de los participantes.....	102
Datos de filiación:.....	103
Determinaciones antropométricas y de composición corporal:.....	103

Determinaciones clínicas:.....	104
Factores de estilo de vida:	105
3.2 Variables bioquímicas y marcadores metabólicos de los participantes.....	105
3.3 Variables resultado de los participantes.....	107
3.3.1 Definición de Síndrome metabólico (MetS).....	108
4. Cuestionarios.....	109
4.1 Cuestionario de cribado e información sociodemográfica.....	109
4.2 Cuestionario sobre trastornos alimentarios.....	109
4.3 Cuestionario funcional.....	109
4.4 Cuestionarios actitudinales/psicosociales.....	109
4.5 Cuestionario sobre elección de alimentos.....	109
4.6 Cuestionario de hambre.....	110
4.7 Cuestionario al final del día.....	110
4.8 Regímenes VAS.....	110
4.9 Consumo de alcohol semanal.....	110
4.10 Registro de actividad física y dieta semanal.....	110
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	111
5.1 Análisis descriptivo de las variables del estudio, estratificadas en función de la edad y al sexo.....	111
5.1.1 Estratificación en función a la mediana de edad y al sexo.....	111
5.1.2 Estratificación por cada una de las cinco dietas con diferente distribución de macronutrientes.....	112
5.2 El índice triglicérido-glucosa como marcador de resistencia a la insulina y con capacidad discriminativa del síndrome metabólico (MetS).....	112
5.3 El índice triglicérido-glucosa como marcador de adiposidad.....	113

5.4 El índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD) durante 8 semanas.	113
5.5 Sensibilidad del índice triglicérido-glucosa a cambios en el peso corporal, dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación ponderal después de la pérdida de peso inducida por una dieta baja en calorías (LCD).	114
5.6 Impacto de la proteína dietética e índice glucémico sobre la resistencia a la insulina estimada mediante el índice triglicérido-glucosa.	114
RESULTADOS.	116
1. Resultados descriptivos y de composición corporal estratificados en fusión de la edad y al sexo.	117
1.1. El índice triglicérido-glucosa como marcador de resistencia a la insulina y discriminador diagnóstico de síndrome metabólico.	119
1.2. El índice TyG como marcador de composición corporal (adiposidad).	121
1.3. El índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD) durante 8 semanas.	130
2. Resultados descriptivos, estratificado por cada una de las cinco dietas con diferente distribución de macronutrientes.	137
2.1 Sensibilidad del índice triglicérido-glucosa a cambios en peso corporal, dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación ponderal después de la pérdida de peso inducida por una dieta baja en calorías (LCD).	142
2.2 Impacto de la proteína dietética e índice glucémico sobre la resistencia a la insulina estimada mediante el índice triglicérido-glucosa.	148
DISCUSIÓN.	155
Planteamiento.	156
1. El índice triglicérido-glucosa como marcador de resistencia a la insulina y discriminador diagnóstico del MetS.	159
2. El índice TyG como marcador de composición corporal (adiposidad).	162
3. El índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD) durante 8 semanas.	166

4. Sensibilidad del índice triglicérido-glucosa a cambios en peso corporal, dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación ponderal después de la pérdida de peso inducida por una dieta baja en calorías (LCD).	172
5. Impacto de la proteína dietética e índice glucémico sobre la resistencia a la insulina estimada mediante el índice triglicérido-glucosa.	178
6. Fortalezas y limitaciones del estudio.	184
7. Corolario y perspectivas.	185
CONCLUSIONES.	187
REFERENCIAS.	190
ANEXO 1: RESUMENES ARTÍCULOS.	271
ANEXO 2: PROTOCOLO PROYECTO DIOGENES.	276

Abreviaturas:

Abreviatura	Definición
L. acidophilus	<i>Lactobacillus Acidophilus</i>
μUI	Microunidades Internacionales
2D	Dos Dimensiones
3D	Tres Dimensiones
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADOPT	<i>Accumulating Data To Optimally Predict Obesity Treatment /Acumular Datos Para Predecir De Forma Óptima El Tratamiento De La Obesidad</i>
AF	Actividad Física
AFP	Actividad Física Programada
AGL	Ácidos Grasos Libres.
AGNE	Ácidos Grasos No Esterificados
AHA/ACC/TOS	American Heart Association/American College Of Cardiology/ The Obesity Society
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung, And Blood Institute
AI	Ayuno Intermitente
ALADINO	Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil Y Obesidad
ALT	Alanina Aminotransferas
ANOVA	Analysis Of Variance/ Análisis De Varianza De Una Vía
AP	Ayuno Periódico
ApoB	Apolipoproteína B
APRI	Proporción De AST A Plaquetas
AST	Aspartato Aminotransferas
ATP	Adenosin Trifosfato
ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Iii
AUC	Área Bajo La Curva ROC /Area Under The ROC Curve
BAI	Body Adiposity Index/ Índice De Adiposidad Corporal
BARD	Body Adiposity Index, AST/ALT Ratio And Diabetes
BEST	<i>Biomarkers, Endpoints, And Other Tools</i>
BIA	Bioimpedanciometría
BIVA	Bioelectrical Impedance Vector Analysis/ Análisis Vectorial De Impedancia Bioeléctrica
BOP-POD®	Pletismografía Por Desplazamiento De Aire
BRAVES	<i>Bariatric Surgery Versus Non-Alcoholic Steato-Hepatitis</i>
Ca ²⁺	Calcio Iónico
CG	Carga glucémica
CH	Carbohidratos
Cm	Centímetros
COSI	<i>European Childhood Obesity Surveillance Initiative</i>
Cr	Cromo
DBCa	Dieta Baja En Carbohidratos
DBG/LFD	Dieta Baja En Grasa/ Low Fat Diet

DE	Desviación Estándar
DEE	Déficit Energético Estimado
DEXA/DXA	Absorciometría Con Rayos X De Energía Dual
DIOGenes	Diabetes, Obesity And Genes
DiRECT	Diabetes Remission Clinical Trial
dL	Decilitro
DLP	Dislipemia
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
Doi	<i>Digital Object Identifier</i>
DPP	Programa De Prevención De La Diabetes
Dr.	Doctor
Dra.	Doctora
EAT-26	The Eating Attitudes Test
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EE. UU.	Estados Unidos
EHE	Enfermedad Hepática Esteatósica
ELF™	Enhanced Liver Fibrosis
ENRICA	Estudio De Nutrición Y Riesgo Cardiovascular En España
ENT	Enfermedades No Transmisibles
EOSS	Estadificación De La Obesidad De Edmonton
ERC	Enfermedad Renal Crónica.
ERGE	Enfermedad Por Reflujo Gastroesofágico.
FDA	Food And Drug Administration /Administración De Alimentos Y Medicamentos
FIB-4	Índice De Fibrosis-4
FLI	Fatty Liver Index/ Índice De Hígado Graso
FOMIS	<i>Fenotipo De Obesidad Metabólicamente Insano</i>
FOMS	<i>Fenotipo De Obesidad Metabólicamente Sano</i>
GBD	Global Burden Of Disease
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide/ Polipéptido Inhibidor Gástrico.
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1/ Peptido Similar Al Glucagon.
GLP-1R	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor/ Receptor Del Peptido Similar Al Glucagon.
GLUT	Glucose Transporter/Transportador De Glucosa
GWAS	Genome-Wide Association Study.
HBA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL-c	Colesterol De Lipoproteínas De Alta Densidad
HGNA	Hígado Graso No Alcohólico.
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Of Insulin Resistance / Modelo Homeostático Para Evaluar La Resistencia A La Insulina
HOMA-β	Homeostatic Model Assessment Of B-Cell Function/ Modelo Homeostático Para Evaluar La Función De La Célula B.
HP/HGI (fig 17)	High Protein And High Glycemic Index Diet/ Dieta Alta En Proteínas Y De Alto Índice Glucémico
HP/LGI (fig 17)	High Protein And Low Glycemic Index Diet/Dieta Alta En Proteínas Y De Bajo Índice Glucémico
HR	Hazard Ratio/ Cociente De Riesgos

HSI	Hepatic Steatosis Index/ Índice De Esteatosis Hepática
HTA	Hipertensión Arterial
I+D+I	Investigación, Desarrollo E Innovación
IAM	Infarto Agudo De Miocardio
IC al 95%	Intervalo De Confianza Al 95 %
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN- γ	Interferón Gamma
IG	Índice glicémico/ Índice glucémico
IKK-NF κ B	Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer Of Activated B Cell (KB) Kinase - Nuclear Factor Of KB / Inhibidor De La Cadena Ligera Del Factor Nuclear Kappa Potenciador De La Cinasa De Células B Activadas (KB) - Factor Nuclear De KB
IL-1 β	Interleuquina Tipo 1 Beta
IL-6	Interleuquina Tipo 6
IMC	Índice De Masa Corporal
IMLG	Índice De Masa Libre De Grasa
Índice TyG	Índice Triglicéridos Glucosa
IRS-1	Sustrato Del Receptor De Insulina Tipo 1
ISAPP	International Scientific Association For Probiotics And Prebiotics/ Asociación Científica Internacional De Probióticos Y Prebióticos
ISI	International Scientific Information
ITT	Análisis Por Intención De Tratar.
I κ B- β	Inhibitor Of KB Subtipo B / Inhibidor Del Subtipo B De KB
JNK	C-Jun N-Terminal Kinase
kcal	Kilocalorias
kcal/d	Kilocalorías Por Día
Kg	Kilogramos
kj	Kilojulios
L	Litro
L3	Tercera Vertebral Lumbar
LAP	Lipid Accumulation Product
LCD	Dieta Baja En Calorías/ Low Calorie Diet
LDL-c	Colesterol De Lipoproteínas De Baja Densidad
LEPR	Receptor De Leptina
LGI	Low Glycemic Index Diets/ Dietas De Bajo Índice Glucémico
Ln	Logaritmo Neperiano
log	Logaritmo En Base 10
Look AHEAD	Action For Health In Diabetes
LP/HGI	Low Protein And High Glycemic Index Diet/ Dieta Baja En Proteínas Y De Alto Índice Glucémico
LP/LGI	Low Protein And High Glycemic Index Diet/Dieta Baja En Proteínas Y De Alto Índice Glucémico
LPS	Lipopolisacáridos
m	Metro
m ²	Metro Cuadrado
MAF	Medición del Ángulo de Fase

MAFLD	Enfermedad Del Hígado Graso Asociada A Disfunción Metabólica
MC4R	Melanocortin 4 Receptor/ Receptor De Melanocortina 4
McaI	Índice De Mcauley
MCGI	Monitorización Continua De Glucosa Intersticial
MENA	<i>Methyl Epigenome Network Association</i>
MetS	Síndrome Metabólico
mg	Miligramos
Mg ²⁺	Magnesio
min	Minutos
mmHg	Milímetros De Mercurio
mmol	Milimol
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin / Diana Mecánica De La Rapamicina
N	Tamaño Muestral
NCD-RisC	<i>Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration/ Colaboración Sobre Factores De Riesgo De Enfermedades No Transmisibles</i>
NCEP (hablas primero en pagina 100 pdf y no dices que es)	National Cholesterol Education Program/ Programa Nacional De Educación Sobre El Colesterol
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey / Encuesta Nacional De Salud Y Nutrición
NUGENOB	Nutrient-Gene Interactions In Human Obesity”
O ₂ -	Radicales Superóxidos
ODS	Objetivos De Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial De La Salud
OR	Odds Ratio/Proporción De Probabilidades
p	Probabilidad
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAP	Presión Arterial Del Pulso
PAS	Presión Arterial Sistólica
PC	Perímetro De Cintura
PCR	Proteína C Reactiva
PCSK1	Proteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 1
p-JNK	P-Jun N-Terminal Kinase
POMC	Porpiomelanocortina
POUNDS LOST	Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies
PREDIMED	Prevention With Mediterranean Diet/ Prevención Con Dieta Mediterránea
Pref-1	Preadipocyte factor 1/ Factor 1 de preadipocitos
PREVIEW	Prevention Of Diabetes Through Lifestyle Intervention And Population Studies In Europe And Around The World / Prevención De La Diabetes Mediante El Estilo De Vida Intervención Y Estudios De Población En Europa Y En Todo El Mundo

Prof	Profesor
Proyecto CARMEN	Carbohydrate Ratio Management In European. National Diets
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index/Índice Cuantitativo De Comprobación De La Sensibilidad A La Insulina
r	Coefficiente De Correlación
R ²	Coefficiente De Determinación
RI	Resistencia A La Insulina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve/Curva Característica Operativa Del Receptor
RR	Riesgo Relativo
S6K1	Serine-Kinase-6-1/ Serina-Kinasa-6-1
SADHtR	Sagittal Abdominal Diameter-To-Height Ratio/Relación Sagital Diámetro/Altura Abdominal
SAOS/ AOS	Síndrome De Apnea Obstructiva Del Sueño/ Apnea Obstructiva Del Sueño
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms/ Polimorfismos De Nucleótido Único
SOP	Standard Operating Procedure/ Procedimiento Operativo Normalizado
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCC	Terapia Cognitiva Conductual
TG	Triglicéridos
TIR	Tiempo En Rango/ Time In Range
TMF	Trasplante De Microbiota Fecal
TNF- α	Factor De Necrosis Tumoral Alfa
TRF	Alimentación Con Restricción De Tiempo
TTOG	Test De Tolerancia Oral De Glucosa
TyG-WC	Triglyceride Glucose-Waist Circumference/ Combinación Del Índice TyG Y El Índice De La Cintura
UK	Reino Unido
UNED	Universidad Nacional De Educación A Distancia
US	Ecografía/Ultrasonografía
VAI	Visceral Adiposity Index
VAS	Escala Visual Analógica
VLCD	Dieta Muy Baja En Calorías
VLCKD	Dietas Cetogénicas Muy Bajas En Carbohidratos
VLDL	Lipoproteínas De Muy Baja Densidad
VMCUN	Vascular-Metabolic Clínica Universidad De Navarra
VPP	Valor Predictivo Positivo
WHtR	Waist Circumference-To-Height Ratio/Relación Entre El Perímetro De La Cintura Y La Altura
WOF	World Obesity Federation/Federación Mundial De La Obesidad
Zn ²⁺	Zinc
β	Coefficiente de regresión
Δ Cintura/Cadera	Varación cintura/cadera

Δ grasa1	Variación Grasa a nivel basal y tras LCD
Δ grasa2	Variación Grasa tras LCD y tras la aleatorización de dietas
Δ grasa2	Variación Grasa basal y tras LCD tras la aleatorización de dietas
Δ IMC1	Variación IMC basal y tras LCD
Δ IMC2	Variación IMC tras LCD y tras la aleatorización de dietas
Δ IMC3	Variación IMC basal y tras la aleatorización de dietas
Δ PAM1	Variación Presión arterial media basal y tras LCD
Δ PAM2	Variación Presión arterial media tras LCD y tras la aleatorización de dietas
Δ PAM3	Variación Presión arterial media basal y tras la aleatorización de dietas
Δ Peso1	Variación peso basal y tras LCD
Δ Peso2	Variación peso tras LCD y tras la aleatorización de dietas
Δ Peso3	Variación peso basal y tras LCD tras la aleatorización de dietas
Δ TyG1	Variación TyG basal y tras LCD
Δ TyG2	Variación TyG tras LCD y tras la aleatorización de dietas
Δ TyG3	Variación TyG basal y tras LCD tras la aleatorización de dietas
μ mol	Micromoles

Resumen de tablas:

Tabla 1: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basada en el índice de masa corporal (IMC) y los riesgos de salud asociados.

Tabla 2: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud basada en el Perímetro de la cintura y los riesgos de salud asociados (2022).

Tabla 3: Clasificación poblacional en función del porcentaje de grasa corporal total.

Tabla 4: Resumen esquemático de diferentes estrategias dietéticas, tiempos de duración y peso perdido.

Tabla 5: Fármacos aprobados como tratamiento del exceso de peso y complicaciones clínicas asociadas

Tabla 6: Características clínicas y metabólicas basales de la población (DIOGenes) de la intervención con LCD estratificadas por la mediana de edad, basando en el análisis “intention to treat”.

Tabla 7: Características clínicas y metabólicas basales de la población (DIOGenes) antes de la intervención con LCD estratificadas por sexo, basando en el “intention to treat” análisis.

Tabla 8: Análisis de factores del estilo de vida de la población basal (hábito tabáquico, actividad física y consumo de alcohol), según en el análisis “intention to treat”.

Tabla 9: Correlación entre el Índice TyG y HOMA-IR al inicio del periodo 1 (basal; 0-8 semanas), y al final de este mismo periodo (Post-LCD).

Tabla 10: Análisis de sensibilidad siguiendo modelos de regresión logística, en relación con la capacidad discriminativa del índice TyG y del índice HOMA-IR, frente al diagnóstico de síndrome metabólico en la población con sobrepeso u obesidad en la cohorte DIOGenes.

Tabla 11: Estudio de correlaciones entre las de las posibles variables de ajuste (en los modelos multivariados) tras finalizar el periodo 1 (0-8 semanas), correspondientes a determinaciones antropométricas y de composición corporal Peso (kg), IMC (kg/m²) y Grasa (%).

Tabla 12: Correlaciones entre los kilogramos de grasa corporal basal estimados mediante BIA y/o DEXA, en relación con el TyG1 (basal).

Tabla 13: Correlaciones entre los kilogramos de grasa corporal post-LCD estimados mediante BIA y/o DEXA, en relación con el TyG2 (post-LCD), a las 8 semanas de intervención nutricional.

Tabla 14: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) estimada mediante la combinación de BIA y DEXA, basándose en el TyG1 (basal), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 15: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) estimada mediante BIA, basándose en el TyG1 (basal), con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 16: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) estimada mediante DEXA, basándose en el TyG1 (basal), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 17: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) en el punto 2 a las 8 semanas de intervención nutricional, estimada mediante la combinación de BIA y DEXA, basándose en el TyG2 (post-LCD), con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 18: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) en el punto 2 a las 8 semanas de intervención nutricional, estimada mediante BIA, basándose en el TyG2 (post-LCD), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 19: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) en el punto 2 a las 8 semanas de intervención nutricional, estimada mediante DEXA, basándose en el TyG2 (post-LCD), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 20: Efectos y resultados de la intervención de pérdida de peso inducida por (dieta baja en calorías; LCD) sobre las medidas antropométricas y bioquímicas, basado en un análisis “per protocol”, en el periodo 0-8 semanas.

Tabla 21: Correlaciones entre las variables de ajuste (en los modelos multivariados), con las variaciones de composición corporal Δ Peso1 (kg), Δ IMC1 (kg/m²) y Δ Grasa1 (%),

correspondientes al periodo 1 (0-8 semanas), resultantes de las diferencias entre los valores basales y post-LCD a las 8 semanas de intervención nutricional.

Tabla 22: Modelo de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Peso1 (kg), utilizando TyG1 basal como predictor de cada estimación. Con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 23: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ IMC1-2 (kg/m2), utilizando TyG1 basal como predictor de cada estimación, incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 24: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Grasa1 (%), utilizando TyG1 basal como predictor de cada estimación, **con** los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 25: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Peso1 (kg), utilizando TyG2 (Post-LCD) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 26: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ IMC1 (kg/m2), utilizando TyG2 (Post-LCD) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 27: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Grasa1-2 (%), utilizando el TyG2 (Post-LCD) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R2.

Tabla 28: Características clínicas y metabólicas de la población participante en el proyecto DIOGenes, basales estratificadas por dietas. Siguiendo el análisis “*Intention to treat*”.

Tabla 29: Características de estilo de vida de la población participante en el proyecto DIOGenes, estratificadas por dietas, siguiendo el análisis “*Intention to treat*”.

Tabla 30: Cambios antropométricos y bioquímicos en el programa nutricional completo, en el periodo 3, entre 0-34 semanas.

Tabla 31: Cambios antropométricos y bioquímicos en el periodo de mantenimiento del peso, en el periodo 2, entre 8-34 semanas, siguiendo en análisis “*per protocol*”.

Tabla 32: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Peso1 (kg), utilizando el Δ TyG1 (cambio durante el periodo 1; 0-8 semanas), como explicación de cada estimación,

con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Tabla 33: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ IMC1 (kg/m²), utilizando el Δ TyG1 (cambio durante el periodo 1; 0-8 semanas) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Tabla 34: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Grasa1-2 (%), basándose en el Δ TyG1 (cambio durante el periodo 1; 0-8 semanas) como explicación de cada estimación. Con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Tabla 35: Modelos de regresión basados en TyG para estimar los cambios en el IMC dentro del programa nutricional completo, periodo 3; 0-34 semanas.

Tabla 36: Modelos de regresión basados en TyG para estimar los cambios en el IMC dentro del programa nutricional completo, periodo 3; 0-34 semanas.

Tabla 37: Modelos de regresión basados en el índice TyG para estimar los cambios en el IMC dentro del programa nutricional completo, periodo 3; 0-34 semanas.

Tabla 38: Modelos de regresión basados en TyG1 para estimar los cambios en el IMC dentro de la etapa de mantenimiento del peso, semanas 8 a la 34.

Tabla 39: Modelos de regresión basados en TyG2 para estimar los cambios en el IMC dentro de la etapa de mantenimiento del peso, periodo 2; 8-34 semanas.

Tabla 40: Modelos de regresión basados en TyG para estimar los cambios en el IMC dentro de la etapa de mantenimiento del peso, periodo 2; 8-34 semanas.

Tabla 41: Correlación del índice TyG (TyG1; basal, TyG2; tras la intervención con dieta hipocalórica, Δ TyG1; diferencia entre ambas) con los cambios en el IMC (kg/m²) para cada tipo de dieta utilizada en la intervención nutricional, correspondiente al periodo 3;0-34 semanas (intervención nutricional completa), y al periodo 2; 8-34 semanas (intervención nutricional de mantenimiento del peso).

Tabla 42: Modelos de regresión basados en emparejamiento de cambio en el índice TyG en el periodo 2 (Δ TyG2) al estimar el cambio de peso (Δ Peso2) correspondiente a este mismo periodo 2 (8-34 semanas).

Resumen de Figuras:

Figura 1: Distribución de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo u obesidad central (visceral), también llamada obesidad "tipo manzana" (A); obesidad de la parte inferior del cuerpo o periférica (subcutánea) también llamada obesidad "tipo pera" (B). Adaptado de Pérez Arellano et al 2013.

Figura 2: La relación entre el índice de masa corporal y el riesgo de mortalidad y morbilidad. El gráfico muestra el mayor riesgo para la salud asociado a la delgadez extrema y la obesidad. Además, las líneas discontinuas superior e inferior ilustran la idea de que la relación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y los resultados de salud puede ser modulada por varios factores. Adaptada de *Muniesa et al (2017)*.

Figura 3: Procedimiento para la medida de la circunferencia de la cintura. Adaptado de Rozman Borstnar C et al, 2016.

Figura 4: A) Plicometro; B) diferentes regiones anatómicas en la que se aplican las mediciones de plicometría.

Adaptado de Brajkovich et al, 2019.

Figura 5: Tablas de referencias para la valoración de la Plicometría, diferenciado por sexo y edad. Obtenida de www.bulevip.com (11).

Figura 6: Esquema de los diferentes tipos de grasa. A) Grasa Blanca: Principal tipo de célula grasa en el ser humano, cuya función principal es el almacenamiento energético. B) Grasa Beige: Tipo de grasa intermedia entre grasa marrón y blanca, caracterizada por ser inducible por ejemplo por la exposición al frío. C) Grasa Marrón o "parda": Tipo de célula grasa minoritaria localizada en las zonas paraesternales, grupo función principal es la termogénesis. Cada uno de los tipos de grasa tiene una función endocrina metabólicamente diferenciada.

Figura 7: Insulina y metabolismo glucídico a nivel celular. Adaptado de (53-56). *GLUT: Glucose transporter.

Figura 8: Resistencia a la insulina, fisiopatología y mecanismos a nivel celular.

*IL-6: Interleuquina 6, ATP: Adenosín trifosfato (energía). TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. Sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1).

Adaptado de *Kojta et al 2020, Yang et al 2018 y Fahed et al 2022*.

Figura 9: Interrelación entre los procesos fisiopatológicos, modificaciones fisio-anatómicas y manifestaciones fisiopatológicas, con las comorbilidades clínicas asociadas al exceso de adiposidad. *SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona. AGL: Ácidos grasos libres. RI: Resistencia a la insulina. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. HGNA: Hígado graso no alcohólico/ EHE: Enfermedad Hepática Esteatósica. AOS: Apnea obstructiva del sueño. ERGE: Enfermedad por reflujo gastro-esofágico. IAM: Infarto agudo de miocardio. ERC: Enfermedad renal crónica.

Figura 10: Evolución de la prevalencia mundial de la obesidad desde 1975-2015. *Adaptada de Muniesa et al 2017.*

Figura 11: Estimaciones del porcentaje de individuos españoles menores de 20 años que padecen o padecerán sobrepeso u obesidad 2020-2060. Adaptado de World Obesity Federation 2022.

Figura 12: Estimaciones del porcentaje de individuos españoles mayores de 20 años que padecen o padecerán sobrepeso u obesidad 2020-2060. Adaptado de World Obesity Federation 2022.

Figura 14: Representación gráfica de la integración entre la nutrición molecular y la nutrición personalizada.

Figura 13: Esquema representativo de los diferentes tipos de nutrición desde una nutrición general a una nutrición personalizada de

Figura 15: Gráfico de flujo correspondiente al programa nutricional del estudio DIOGenes. Modificado y adaptado a este estudio (Larsen et al 2010).

Figura 17: Diagrama sectorial de la distribución de hombres y mujeres del estudio DIOGenes, al inicio del estudio, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

Figura 16: Representación esquemática de la intervención nutricional del proyecto DIOGenes. Periodo 1: corresponde a aquellos pacientes seleccionados basados en los criterios de inclusión. En este periodo los participantes fueron intervenidos con una dieta baja en calorías (LCD) durante 8 semanas. Aquellos pacientes que perdieron al menos el 8% de su peso basal fueron incluidos en siguiente periodo. Periodo 2: los participantes fueron aleatorizados a 5 dietas basadas en el contenido proteico (alto/bajo) e índice glucémico (alto/bajo), siguiendo un diseño factorial 2x2 y una dieta control, durante 26 semanas.

Figura 18: Gráfico sectorial de la distribución de las cinco dietas correspondiente al periodo 2 (fase de mantenimiento de peso).

Figura 19: Representación esquemática de los diferentes puntos en los que se realizaron la determinaciones antropométricas y analíticas, así como las diferencias, en el programa de intervención nutricional DIOGenes. *LCD: Low Calorie Diet.

Figura 20: A) Correlación entre el Índice TyG y HOMA-IR basal, al inicio del periodo1 (0-8 semanas), **B)** y al final del periodo 1 (0-8 semanas; Post-LCD).

Figura 21: Curvas de reconocimiento operativo, basadas en los índices TyG e índice HOMA-IR para la discriminación diagnóstica del síndrome metabólico dentro de la población DIOGenes.

Figura 22: Representación gráfica del modelo hiperajustado, donde se estima grasa corporal basal expresada en kg y estimada mediante BIA y DEXA, frente al TyG basal correspondiente al punto 1. *BIA:Bioimpedanciometría; DEXA:Absorciometría con rayos X de energía dual.*

Figura 23: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal basal expresada en kg y estimada mediante BIA, frente al TyG basal correspondiente al punto 1. *BIA:Bioimpedanciometría.*

Figura 24 Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal basal expresada en kg y estimada mediante DEXA, frente al TyG basal correspondiente al punto 1. *DEXA:Absorciometría con rayos X de energía dual.*

Figura 25: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal expresada en kg en el punto 2 (post-LCD) y medida mediante BIA y DEXA, frente al TyG2 (post-LCD) correspondiente al punto 2. Grasa corporal estimada combinando las técnicas. *BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.*

Figura 26: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal expresada en kg en el punto 2 (post-LCD) y medida mediante BIA, frente al TyG2 (post-LCD) correspondiente al punto 2. *BIA Bioimpedanciometría.*

Figura 27: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal (kg) en el punto 2 (post-LCD) y medida mediante DEXA, frente

al TyG2 (post-LCD) correspondiente al punto 2. DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Figura 28: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo: estimación de la pérdida de peso (Δ Peso1) mediante el TyG1 (basal). Periodo 1; 0-8 semanas de intervención con LCD. LCD: Low Calorie Diet.

Figura 29: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo; estimando el Δ IMC1, mediante TyG1 (basal), mostraron la reducción de peso inducida por la intervención con LCD en el periodo 1 (0-8 semanas).

Figura 30: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo: estimación la pérdida de Δ Grasa1-2 (%) mediante TyG2 (post-LCD). Final del periodo 1; punto 2; a las 8 semanas de intervención.

Figura 31: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo: estimación de Δ Peso1 (kg) mediante Δ TyG1-2 (diferencia entre el TyG basal y tras la dieta hipocalórica). Periodo 1; 0-8 semanas de intervención LCD.

Figura 32: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo, con la estimación de la pérdida de grasa Δ Grasa1(%) mediante Δ TyG1 (diferencia entre el TyG basal y tras la dieta hipocalórica) dentro de la intervención con LCD, en el periodo 1 (0-8 semanas). Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Figura 33: Cambio en el índice TyG tras LCD y modificaciones en el IMC (kg/m²) para cada tipo de dieta aleatorizadas (modelo crudo), según el análisis ITT. Cambio en el IMC (kg/m²) correspondiente a la intervención nutricional completa, período 3; 0-34 semanas.

Figura 34: Cambio en el índice TyG tras LCD y modificaciones en el IMC (kg/m²) para cada tipo de dieta aleatoria (modelo crudo), según el análisis ITT. Cambio en el IMC (kg/m²) relativo a la intervención nutricional de mantenimiento, período (3-2).

Figura 35: Modelos de regresión de las dietas emparejada cada cambio de Δ TyG2, estimando el cambio de peso correspondiente al periodo 2 (8-34 semanas) para cada una de las dietas de intervención.

INTRODUCCIÓN.

1. Obesidad.

1.1 Definición, diagnóstico y clasificación.

La obesidad ha sido definida como un síndrome de carácter crónico reversible, que se caracteriza por un acúmulo anormal de grasa corporal, que está habitualmente asociado a un peso corporal desproporcionadamente alto respecto a la altura del paciente (1). Tanto el sobrepeso como la obesidad son el resultado de un desequilibrio entre ingesta y gasto energético, desempeñando un crucial papel los factores genéticos, psicológicos, ambientales, desequilibrios dietéticos y el sedentarismo, entre otros (2). El exceso de peso puede dañar la salud y/o calidad de vida del paciente (3), estando relacionado con diversas morbilidades y mortalidad prematura (4). La obesidad se puede clasificar en función de la distribución corporal de este exceso o acúmulo de grasa (1,5–7) en :

1. **Obesidad central, abdominal, androide o tipo “manzana” (Figura 1;A)**, que se caracteriza por la acumulación anormal de grasa en la región abdominal/tronco, que a su vez se puede clasificar en:
 1. **Obesidad androide subcutánea**, donde la acumulación grasa se localiza preferentemente en la región subcutánea abdominal.
 2. **Obesidad androide perivisceral**, donde la acumulación grasa se localiza en la región intraabdominal, depositándose preferentemente alrededor de los órganos.
2. **Obesidad periférica, glútea/gluteofemoral, ginecoide o tipo “pera” (Figura 1;B)**, en la que el acúmulo de grasa predomina en la zona glútea/femoral, de las extremidades inferiores.
3. **Obesidad homogénea**, que cursa con un exceso de grasa generalizada, sin que exista una región anatómica específica de preferencia en el depósito adiposo.

La obesidad androide o tipo “manzana” es más prevalente en el sexo masculino y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas como diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), hígado graso no alcohólico (HGNA) o recientemente renombrada Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE) (8), enfermedad

cardiovascular (ECV), artrosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), síndromes psicológicos/psiquiátricos, cáncer (mama, endometrio, ovario, hígado, colon,...), entre otras manifestaciones y comorbilidades (7,9,10). Por otra parte, la obesidad tipo ginecoide o tipo “pera”, más frecuente en mujeres, se ha correlacionado con mayor riesgo de complicaciones de tipo mecánico osteo-articulares, alteraciones vasculares y endocrinas o tumorales, aunque con una menor predisposición al desarrollo de complicaciones cardiometabólicas que el tipo androide (1,7,9,10).

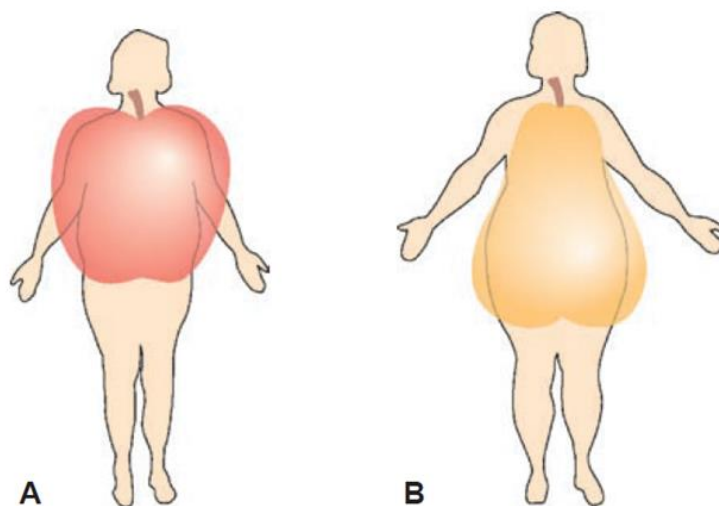


Figura 1: Distribución de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo u obesidad central (visceral), también llamada obesidad "tipo manzana" (A); obesidad de la parte inferior del cuerpo o periférica (subcutánea) también llamada obesidad "tipo pera" (B). Adaptado de Pérez Arellano et al 2013.

Diagnóstico y clasificación.

El exceso de peso se estratifica, dependiendo del indicador métrico utilizado, en diferentes categorías (11). La escala más utilizada en la práctica es el Índice de Masa Corporal (IMC), aunque otros como el perímetro de la cintura, el índice cintura-cadera, pliegues cutáneos (Plicometría), destacan por su reproducibilidad, sencillo uso, bajo coste y por la medida de regiones anatómicas y depósitos grasos específicos (1). Por otro lado, existen métodos y tecnologías más avanzadas, sensibles y específicas para caracterizar el tipo de obesidad que presenta cada paciente (9), mediante la Bioimpedanciometría (BIA), Absorciometría con rayos X de energía dual (DEXA/DXA), Hidrodensitometría, Pletismografía de desplazamiento de aire (BOP-POD®), o técnicas de imagen como son la Ecografía, Tomografía axial computarizada (TAC) o la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Cada una de ellas tienen distintas utilidades dependiendo en función del campo en el que se lleve a cabo y necesidades clínicas concretas (1,9,12).

Normalmente, una mayor sensibilidad y especificidad de la valoración de depósitos grasos se acompaña de un mayor coste, como la necesidad de utilización de equipos específicos y operadores especializados en la realización e interpretación de los resultados, por lo que estos últimos se reservan para casos puntuales y/o en ciertos estudios de investigación (9). Las determinaciones de la composición corporal son útiles para evaluar la efectividad de las intervenciones nutricionales y monitorizar cambios asociados al crecimiento y a ciertas enfermedades metabólicas (9).

Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC o índice de *Quetelet*, es el parámetro clínico más utilizado en la práctica para llevar a cabo la clasificación de las personas que padecen sobrepeso u obesidad (1), cuyo cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación:

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

El IMC permite categorizar el grado de obesidad de los pacientes, el cual tendrá implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas (13). La Organización Mundial de la Salud (OMS), establece el punto de corte para definir el sobrepeso en aquellos pacientes que presente un IMC ≥ 25 kg/m² y la obesidad en aquellos con un IMC ≥ 30 kg/m² (**Tabla 1**). Un IMC elevado se asocia con mayor riesgo de presentar patología cardiometabólicas y comorbilidades asociadas (1,13). La estimación de la circunferencia de la cintura potencia el valor predictivo del IMC como factor de riesgo cardiovascular (13); otros factores influyentes a tener en cuenta son la edad, el sexo, la etnia y datos geosociales, entre otros (2).

Tabla 1: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basada en el índice de masa corporal (IMC) y los riesgos de salud asociados.

	IMC (kg/m²)	Riesgo
Insuficiencia ponderal	< 18,5	
Intervalo normal	18,5 – 24,9	
Sobrepeso	$\geq 25,0$	Aumentado
Pre-obesidad	25,0 – 29,9	Aumentado
Obesidad	$\geq 30,0$	Moderado
Obesidad clase I	30,0 – 34,9	Elevado
Obesidad clase II	35,0 – 39,9	Muy elevado
Obesidad clase III	$\geq 40,0$	Extremadamente elevado

A pesar de que el IMC es un índice útil para clasificación de los pacientes con sobrepeso u obesidad, existen ciertas limitaciones, que deben considerarse en la actuación clínica (13,14). En efecto, a igualdad de peso, la masa grasa presenta un mayor volumen que la masa magra (1) y, en consecuencia, las limitaciones en el uso del IMC, corresponden a pacientes de edad avanzada (pueden presentar peso normal o bajo acompañado de un exceso de grasa), determinados grupos étnicos, deportistas de élite (presentan un peso e IMC alto, a expensas de un alto contenido en masa muscular), dimorfismos sexuales (6,15), o en situaciones de embarazo, dando un reflejo de la percepción antropométrica y composición corporal del paciente de manera errónea. Además, la fórmula del IMC no discrimina por sexo y fisiológicamente las pacientes de sexo femenino tienden a presentar mayor contenido en grasa corporal (13,15).

La OMS, basándose en el IMC, asigna a la obesidad tres categorías, correlacionándolas proporcionalmente con una mayor morbilidad y mortalidad (16). A pesar de ello, el creciente incremento de la prevalencia del exceso de peso, ha hecho que recientemente se propongan dos nuevas categorías: “*super-obesidad*”, para aquellos pacientes con un IMC $>50 \text{ kg/m}^2$ y “*super-super-obesidad*”, para aquellos que presenten un IMC $> 60 \text{ kg/m}^2$, ambas asociadas a una elevación del riesgo de padecer patologías relacionadas con la adiposidad e incluso con el propio tratamiento (17,18).

En las estimaciones realizadas basadas en el IMC existe una “*paradoja*”, es el caso de que un paciente puede padecer obesidad (alto contenido en masa grasa) con un IMC dentro del rango de la normalidad ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), debido a una disminución de la masa magra. Esta caracterización de los pacientes recibe el nombre de “*Normal-weight obesity*” (19). De hecho, se ha observado que estos paciente tienen un mayor riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la obesidad (19,20). Clásicamente se observó que los pacientes con mayor IMC presentaban con un mayor riesgo de mortalidad (1,21). Un reciente estudio (22), que agrupa datos individuales (unos 4 millones de individuos de 189 estudios que fueron seguidos de media durante 13,7 años), ha revelado que el intervalo de IMC asociado a menores tasas de mortalidad se situaba en torno a los $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$, y que los valores inferiores a este intervalo se asociaban a una mayor tasa de mortalidad (1,22).

La teoría actual postula que el IMC tiene asociaciones en forma de “*J tendida*” con la mortalidad general y un IMC más bajo (18,5 kg/m²), lo que se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (**Figura 2**).

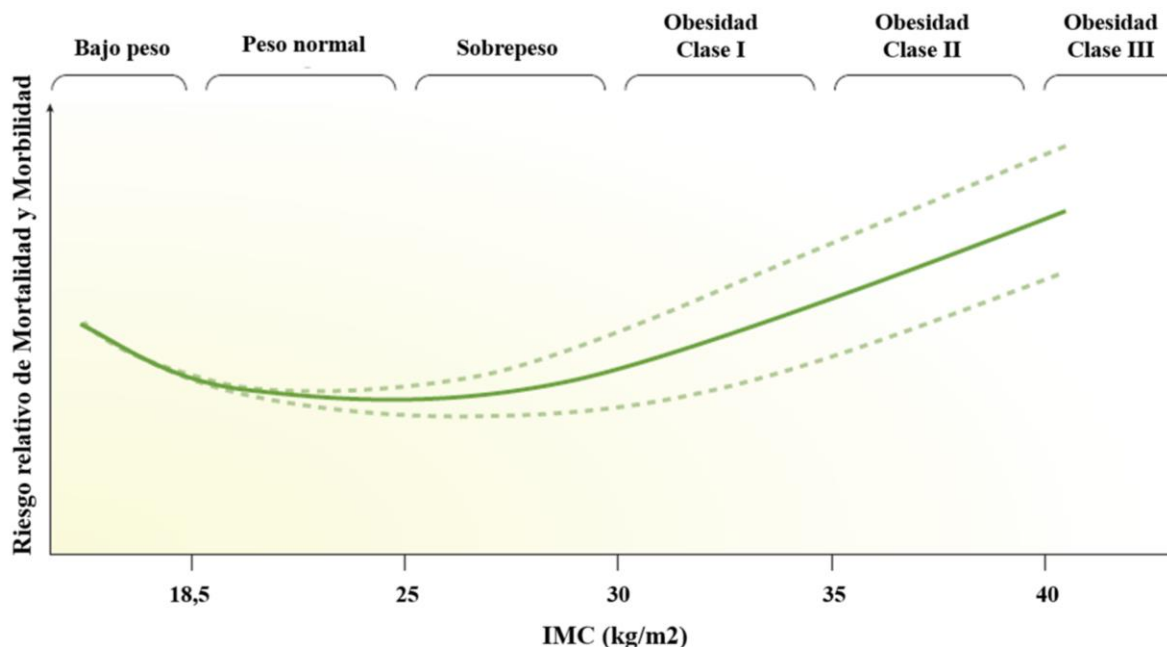


Figura 2: La relación entre el índice de masa corporal y el riesgo de mortalidad y morbilidad. El gráfico muestra el mayor riesgo para la salud asociado a la delgadez extrema y la obesidad. Además, las líneas discontinuas superior e inferior ilustran la idea de que la relación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y los resultados de salud puede ser modulada por varios factores. Adaptada de *Muniesa et al (2017)*.

El cálculo del IMC debería medirse de forma rutinaria en los entornos de atención primaria (1) como estimación indirecta de la grasa corporal del paciente (9). Los puntos de corte propuestos fueron descritos en 1998 por la OMS (2); aunque no es un índice preciso de adiposidad, es altamente predictivo del riesgo cardiometabólico (23). El hecho de que pacientes asiáticos o americanos poseían un mismo e incluso mayor riesgo de padecer complicaciones asociadas a la obesidad presentando un IMC igual o menor que un paciente europeo (24,25), hizo que se propusieran nuevos puntos de corte en función de la etnia y la localización geográfica a la que pertenezca el paciente (3).

La evaluación del IMC debe ir acompañada de indicadores de la distribución grasa y composición corporal (como el perímetro de la cintura, plicometría o bioimpedanciometría, entre otros), junto con otras características del paciente, como la presión arterial, los niveles de glucosa, triglicéridos (TG) y colesterol, (1), estilo de vida (26), con el fin de definir con mayor precisión el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad y caracterizar morbidotipos (27).

Perímetro de la cintura

El perímetro de la cintura (PC) permite evaluar clínicamente de manera práctica la distribución de la grasa abdominal (11,28). Esta medida se realiza mediante una cinta métrica y tomando como referencia ambas crestas ilíacas (**Figura 3**), determinando un valor antropométrico expresado en centímetros (cm) (7,13,29).

Este método es especialmente útil para un IMC < 35 kg/m² (18,26). El valor predictivo del IMC aumenta al combinarlo con el PC (13), ya que aporta información de la distribución del exceso de grasa corporal en los pacientes obesos (26). Se distinguen distintos puntos de corte del PC en función al sexo del paciente, a diferencia de los puntos de corte establecidos en función al IMC según la clasificación establecida por la OMS (15).

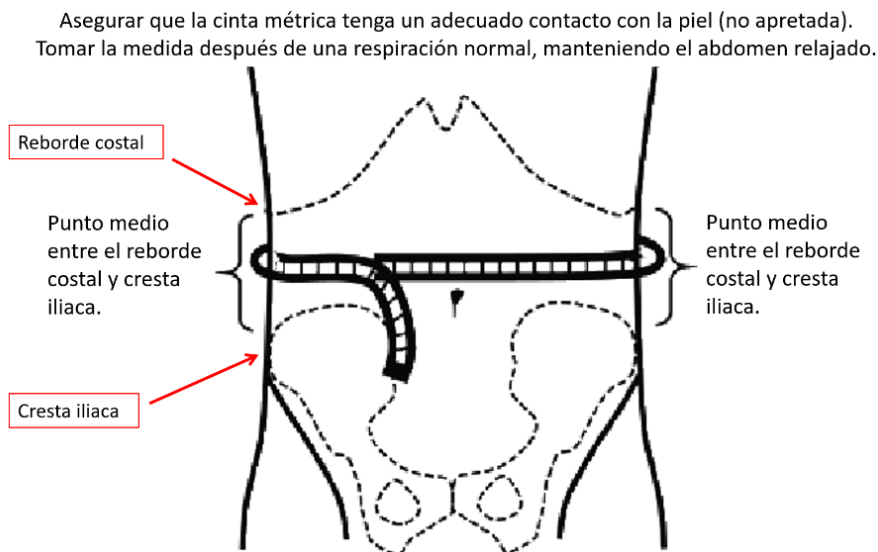


Figura 3: Procedimiento para la medida de la circunferencia de la cintura.

Adaptado de Rozman Borstnar C et al, 2016.

Este instrumento permite categorizar a los pacientes en función de su situación cardiovascular, resultado un riesgo aumentado para aquellos valores de PC superiores a 94 cm para varones y superiores a 80 cm para mujeres, y riesgo grave para PC mayores que 102 cm y 88 cm, para varones y mujeres, respectivamente (**Tabla 2**).

Tabla 2: Clasificación de la Organización Mundial de la Salud basada en el Perímetro de la cintura y los riesgos de salud asociados (2022).

Riesgo de Obesidad determinado por el perímetro de la cintura.		
	Riesgo aumentado	Riesgo grave
Varón	> 94 cm	> 102 cm
Mujer	> 80 cm	> 88 cm

Tabla adaptada de *Obesity (OMS, 2022)* y *Alterations in Nutritional Status (Porth CM, 2014)*.

Índice cintura-cadera e índice cintura-altura

El índice cintura-cadera y el índice cintura-altura también se han propuesto para reflejar la evaluación del riesgo asociado a la obesidad (1,11). Por razones prácticas, de comparabilidad y de practicidad, el IMC sigue siendo el indicador de adiposidad más frecuentemente utilizado. Ambos índices se calculan como:

$$\text{Índice cintura/cadera} = \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Cadera (cm)}}$$

$$\text{Índice cintura/altura} = \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Altura (cm)}}$$

Pliegues cutáneos (plicometría)

La plicometría es una técnica basada en la medición de los pliegues cutáneos mediante la utilización de un compás o plicómetro (**Figura 4; A**) en diferentes áreas anatómicas del cuerpo (**Figura 4; B**), la cual expresa su medida en cm (30). Esta técnica aporta de una forma rápida, sencilla, económica y no invasiva, la estimación de la distribución corporal grasa de regiones concretas, (pliegue bicipital, abdominal, tricipital, etc.) normalmente correspondiente a la grasa subcutánea (11).

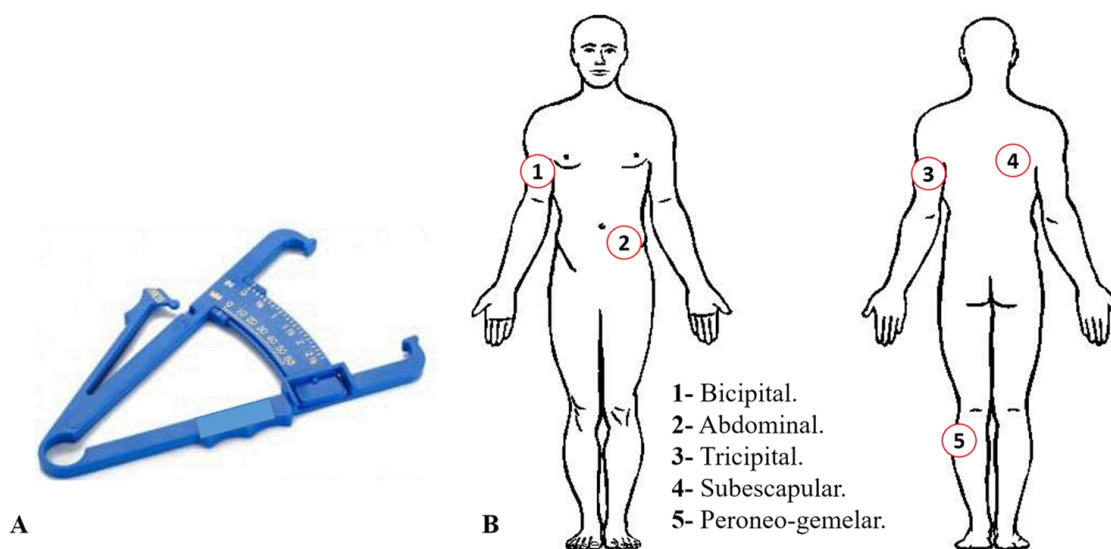


Figura 4: A) Plicómetro; B) diferentes regiones anatómicas en la que se aplican las mediciones de plicometría.

Adaptado de Brajkovich et al, 2019.

Estas medidas finalmente son interpretadas mediante tablas ponderadas adaptadas a cada población (11), donde se diferencian en base al sexo y edad del paciente (**Figura 5**), estableciendo el riesgo asociado a su correspondiente porcentaje de grasa corporal (30).

		VALORES DE REFERENCIA PARA HOMBRES																
EDAD	18-20	2.0	3.9	6.2	8.5	10.5	12.5	14.3	16.0	17.5	18.9	20.2	21.5	22.3	23.1	23.8	24.3	24.6
	21-25	2.5	4.9	7.3	9.5	11.6	13.6	15.4	17.0	18.6	20.0	21.2	22.3	23.3	24.2	24.9	25.4	26.0
	26-30	3.5	6.0	8.4	10.6	12.7	14.6	16.4	18.1	19.6	21.0	22.3	23.4	24.4	25.2	25.9	26.5	26.8
	31-35	4.5	7.1	9.4	11.7	13.7	15.7	17.5	19.2	20.7	22.1	23.4	24.5	25.5	26.3	27.0	27.5	28.0
	36-40	5.6	8.1	10.5	12.7	14.8	16.8	18.6	20.2	21.8	23.2	24.4	25.6	26.5	27.4	28.1	28.6	29.0
	41-45	6.7	9.2	11.5	13.8	15.9	17.8	19.6	21.3	22.8	24.7	25.5	26.6	27.6	28.4	29.1	29.7	30.1
	46-50	7.7	10.2	12.6	14.8	16.9	18.9	20.7	22.4	23.9	25.3	26.6	27.7	28.7	29.5	30.2	30.7	31.2
	51-55	8.8	11.3	13.7	15.9	18.0	20.0	21.8	23.4	25.0	26.4	27.6	28.7	29.7	30.6	31.2	31.8	32.2
	+56	9.9	12.4	14.7	17.0	19.1	21.0	22.8	24.5	26.0	27.4	28.7	29.8	30.8	31.6	32.3	32.9	33.3
		LEAN				IDEAL				AVERAGE				ABOVE AVERAGE				

		VALORES DE REFERENCIA PARA MUJERES																
EDAD	18-20	11.3	13.5	15.7	17.7	19.7	21.5	23.2	24.8	26.3	27.7	29.0	30.2	31.3	32.3	33.1	33.9	34.6
	21-25	11.9	14.2	16.3	18.4	20.3	22.1	23.8	25.5	27.0	28.4	29.6	30.8	31.9	32.9	33.8	34.5	35.2
	26-30	12.5	14.8	16.9	19.0	20.9	22.7	24.5	26.1	27.6	29.0	30.3	31.5	32.5	33.5	34.4	35.2	35.8
	31-35	13.2	15.4	17.6	19.6	21.5	23.4	25.1	26.7	28.2	29.6	30.9	32.1	33.2	34.1	35.0	35.8	36.4
	36-40	13.8	16.0	18.2	20.2	22.2	24.0	25.7	27.3	28.8	30.2	31.5	32.7	33.8	34.8	35.6	36.4	37.0
	41-45	14.4	16.7	18.8	20.8	22.8	24.6	26.3	27.9	29.4	30.8	32.1	33.3	34.4	35.4	36.3	37.0	37.7
	46-50	15.0	17.3	19.4	21.5	23.4	25.2	26.9	28.6	30.1	31.5	32.8	34.0	35.0	36.0	36.9	37.6	38.3
	51-55	15.6	17.9	20.0	22.1	24.0	25.9	27.6	29.2	30.7	32.1	33.4	34.6	35.6	36.6	37.5	38.3	38.9
	+56	16.3	18.5	20.7	22.7	24.6	26.5	28.2	29.8	31.3	32.7	34.0	35.2	36.3	37.2	38.1	38.9	39.5
		LEAN				IDEAL				AVERAGE				ABOVE AVERAGE				

Figura 5: Tablas de referencias para la valoración de la Plicometría, diferenciado por sexo y edad. Obtenida de www.bulevip.com (11).

Bioimpedanciometría (BIA)

La BIA se fundamenta en una mayor o menor capacidad de los tejidos biológicos en conducir corriente eléctrica en función de sus características biológicas (31). La resistencia al paso de corriente eléctrica de los tejidos corporales depende de su composición, donde la masa grasa actúa como aislante y la masa libre de grasa como conductor (11,28). Existen diferentes equipos, entre ellos:

- Bipolar: 2 puntos de contacto (pierna y brazo ipsilateral).
- Tetrapolar: 4 puntos de contacto (las cuatro extremidades), siendo esta la más utilizada en la práctica clínica.
- Octopolar: 8 puntos de contacto (tronco, piernas, brazos, mitad superior e inferior, lado derecho e izquierdo), más utilizada en medicina deportiva.

La BIA es una técnica económica, de fácil uso y aplicable a un gran número de pacientes. Las posibles fuentes de error en BIA son las diferencias en la longitud de las extremidades ó ausencia de alguna de ellas, además la actividad física, el estado nutricional, el nivel de hidratación, ciertas fases de ciclo ovulatorio y la colocación individual de los electrodos (28,32), pueden afectar a los resultados. Por lo que ocasionalmente puede presentar una baja reproducibilidad (11), siendo una técnica útil como complemento a los parámetros

antropométricos, o cuando no se dispone de los medios para realizar de forma adecuada las mediciones biométricas o en ausencia de protocolos bien definidos (31).

Tabla 3: Clasificación poblacional en función del porcentaje de grasa corporal total.

	Porcentaje de Grasa corporal (%)	
	Hombre	Mujer
Delgado	< 8,0	<15,0
Óptimo	8,1 a 15,9	15,1 a 20,9
Ligero sobrepeso	16,0 – 20,9	21,0 a 25,9
Sobrepeso	21,0 a 24,9	26,0 a 31,9
Obeso	≥25,0	≥ 32,0

Adaptado de *Obesity (OMS, 2022)* y *Alterations in Nutritional Status (Porth CM, 2014)*

La medición del ángulo de fase (MAF) o el análisis vectorial de impedancia bioeléctrica “clásico” (BIVA “clásico”) es un marcador de masa e integridad celular, dando un valor lineal cuyo cálculo se basa en la relación entre características físicas celulares como la resistencia¹ y la reactancia², pudiendo variar entre 0° y 90° (33). Una persona sana su MAF variará de 6° a 8°, y un MAF por debajo de 4° presenta un valor pronóstico para numerosas patologías (34). Un circuito solo con resistencia y sin reactancia tendrá un ángulo de 0°, mientras que un circuito que posea solo reactancia y ninguna resistencia tendrá un ángulo de fase de 90°. La MAF surgió para superar ciertas limitaciones de la BIA, al obtener una mayor precisión, siendo un buen indicador nutricional en adultos y niños, así como en diferentes condiciones clínicas (35).

Absorciometría con rayos X de energía dual (DEXA)

La DEXA/DXA se basa en la diferente atenuación que experimentan al atravesar los diferentes tejidos del organismo dos haces de rayos X uno de alta energía y otro de baja energía (11,28), mediante la cual se obtiene de forma indirecta la masa grasa. Esta técnica distingue al organismo en tres compartimentos: Hueso, Grasa y Masa libre de grasa (28).

El correcto estudio de la composición corporal a través de modelos multicompartimentales reduce el posible error de las estimaciones de grasa y masa magra, y aumenta la precisión (11). Las principales limitaciones de esta técnica son el relativamente alto coste, baja disponibilidad y la exposición a la radiación, aunque es baja (1,11).

¹Resistencia: oposición de un conductor biológico al flujo de una corriente eléctrica alterna.

²Reactancia: efecto de la resistencia debido a la capacitancia (propiedad de un cuerpo de mantener una carga eléctrica).

Hidrodensitometría

La hidrodensitometría o pesaje hidrostático, implica la estimación de la densidad corporal (11,28), basada en el *principio de Arquímedes* que establece que cuando un cuerpo se sumerge en fluido, este es impulsado por una fuerza contraria igual al peso del fluido desplazado (11,36), pudiendo extrapolarse a que la relación entre el peso y volumen es diferentes entre la masa grasa y magra (1). Por tanto este método estima el agua movilizadora por una persona, cuando está completamente sumergido en una piscina adaptada y, en combinación con las mediciones del volumen pulmonar residual³, puede proporcionar una medida precisa del volumen a partir de la cual se estima la densidad corporal y, con ello, el contenido de masa grasa (28). Esta técnica tiene la ventaja de no ser invasiva, haciéndola apta para niños y embarazadas. Y aunque es una técnica relativamente precisa (1), su alto coste y complejidad en cuanto a tiempo y dificultad de la técnica hace que quede relegada sobre todo al campo de la investigación (9,25).

Pletismografía de desplazamiento de aire

La Pletismografía por desplazamiento de aire (BOP-POD®) es una técnica no invasiva utilizada para la estimación de la composición corporal de una persona, y comparte algunos principios físicos con la hidrodensitometría, aunque se basa en el desplazamiento de aire en lugar del de agua (1,28). Esta técnica está basada en la *Ley de Boyle-Mariotte*, en la que se postula la asociación entre presión y volumen para determinar el volumen corporal total para un individuo sentado dentro una cámara (37). El volumen corporal es estimado como la diferencia entre el volumen de aire en una cámara vacía (BOP-POD®) y el volumen de aire desplazado en la cámara cuando el paciente se encuentra dentro de ella (28,37). Una vez estimado el volumen corporal total, se estima la densidad promedio del tejido magro y restándola a la masa corporal total se determina indirectamente la grasa corporal total (11,28). A pesar de ser una técnica precisa, su alto coste, requisitos técnicos y estimación indirecta de la densidad corporal, hace que esta técnica no esté implantada como prueba de rutina en la práctica clínica diaria (1).

³ Volumen pulmonar residual: volumen de gas que permanece en los pulmones después de una espiración forzada (1.200 ml aproximadamente).

Técnicas de Imagen: Ecografía, Tomografía axial computarizada (TAC) y Resonancia magnética nuclear (RMN)

La Ecografía o ultrasonografía (US), es un procedimiento diagnóstico basado en la emisión de ondas de ultrasonidos, con el fin de obtener imágenes en 2D o 3D de regiones anatómicas concretas (38), siendo una técnica segura y no invasiva, que está en auge en el campo de la endocrinología y la nutrición clínica. La aplicación del US en nutrición clínica permite evaluar el tejido adiposo subcutáneo (capa superficial y profunda), el tejido adiposo visceral y la funcionalidad muscular (38). El valor clínico de los depósitos viscerales está relacionado con manifestaciones metabólicas como la DM2 o la aterosclerosis (39). El US tiene las ventajas de ser relativamente económico, su portabilidad al uso y la no producción de radiaciones ionizantes (38,40,41). El grosor de la grasa omental medido ecográficamente se ha asociado con un mayor riesgo de hígado graso, DM2, síndrome metabólico (MetS) y el estado de insulino-resistencia de un paciente (40). El US nutricional® es un nuevo concepto que utiliza el US para evaluar la composición corporal, que junto con la BIA y pruebas funcionales como la dinamometría, ayudan al diagnóstico morfológico de la distribución grasa y la funcionalidad muscular (27).

La TAC y la RMN son técnicas de imagen específicas, que proporcionan imágenes tridimensionales directas de determinadas regiones del cuerpo (11,42). Por una parte, el sistema TAC se basa en el mismo principio que de la DEXA/DXA, fundamentada en la diferencia de energía entre dos haces de rayos X (28). Esta técnica posee la ventaja de proporcionar imágenes volumétricas de la grasa del paciente (11,28,42) y usualmente tienen como punto de referencia la tercera vertebral lumbar (L3) que es un buen reflejo de la distribución del tejido adiposo visceral (43). Esta técnica presenta una gran precisión en cuanto a la estimación de la distribución grasa en un paciente con obesidad, aunque la dosis de radiación ionizante⁴ que recibe el paciente contraindica su uso en el embarazo y la niñez (11,28). Por otra parte, las imágenes proporcionadas por la RMN utiliza las diferentes propiedades electromagnéticas de los núcleos de los elementos de la célula, generalmente hidrógeno en agua y grasa (28), basándose en la interacción entre los protones⁵ y los campos

⁴ Radiación Ionizante: aquellas radiaciones con energía suficiente para ionizar la materia, extrayendo los electrones de sus estados ligados al átomo.

⁵ Protón: partícula subatómica con una carga eléctrica elemental positiva.

magnéticos producidos por la instrumentación del sistema de RMN (11). Dado que esta técnica no emplea radiación ionizante, su uso está aprobado en recién nacidos, niños y embarazadas (28).

Tanto la TAC como la RMN obtienen información válida y detallada sobre la composición corporal (11), pero estas técnicas de imagen requieren equipos costosos, personal cualificado, así como tiempo y colaboración del paciente, haciendo que estas técnicas no sean utilizadas de rutina en la práctica clínica para el diagnóstico y caracterización de la obesidad (28,44).

Los estudios de imagen han revelado que los depósitos de grasa ectópicos⁶ tienden a correlacionarse entre sí, con ciertas variaciones interindividuales (45,46). Así, la obesidad visceral suele ir acompañada de un exceso de grasa nivel hepático, cardíaco y renal, mientras que existe una menor asociación en el caso de la obesidad subcutánea (1,47).

1.2 Etiopatogenia de la Obesidad.

La etiopatogenia de la obesidad implica el conocimiento del balance energético dependiente de la ingesta calórica y el gasto correspondiente a la actividad física, donde también influye, según cada persona, la eficacia metabólica regulada genéticamente, aspectos conductuales relacionados con la ingesta, el acceso servicios sanitarios y urbanísticos, estatus socioeconómico, determinantes ambientales relacionados con la dieta/actividad física y el genotipo hereditario, entre otros (9,12). Un estilo de vida físicamente activo, un alto nivel de aptitud cardiorrespiratoria, una dieta equilibrada y bajos niveles de tejido adiposo visceral o grasa ectópica, son considerados factores que disminuyen el riesgo cardiometabólico asociado a un mismo IMC (1,9,12).

El exceso de adiposidad suele evolucionar progresivamente con un balance energético positivo a largo plazo, vinculado con un aumento en la ingesta calórica que supera el gasto energético de acuerdo con los principios de la termodinámica (1,9). La acumulación de lípidos, principalmente TG, en el tejido adiposo se produce junto con el aumento de volumen en el músculo esquelético, el hígado y otros órganos y tejidos; existiendo diferencias interindividuales en los pacientes con exceso de peso (48). Un paciente con sobrepeso u

⁶ Ectópico: Que se produce fuera del lugar propio.

obesidad, en comparación con otro sin exceso de peso, presenta una mayor masa grasa y magra, junto con un mayor gasto energético en reposo⁷, gasto cardíaco⁸ y presión arterial⁹, así como una mayor masa de células β^{10} pancreáticas (9,48,49). La secreción de insulina en estado de ayuno y tras una sobrecarga oral de glucosa aumenta linealmente con el IMC (9,50).

El tejido adiposo subcutáneo alberga la mayor parte de los lípidos almacenados (más del 50%) en una variedad de lugares anatómicos que difieren en sus características metabólicas y fisiológicas (51). La mayoría de los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo son blancos, debido a los TG almacenados y ésteres de colesterol (**Figura 6**), cuya función principal es la reserva energética, reservorio hormonal y síntesis de proteínas con actividad endocrina (adipoquinas), entre otras (51,52). Por otra parte, la grasa marrón o “*parda*” presenta una mayor vascularización, al presentar un alto contenido en mitocondrias e inervación simpática (**Figura 6**), tiene como función principal la generación de calor y termogénesis¹¹ dependiente de la ingesta (9,51–53).

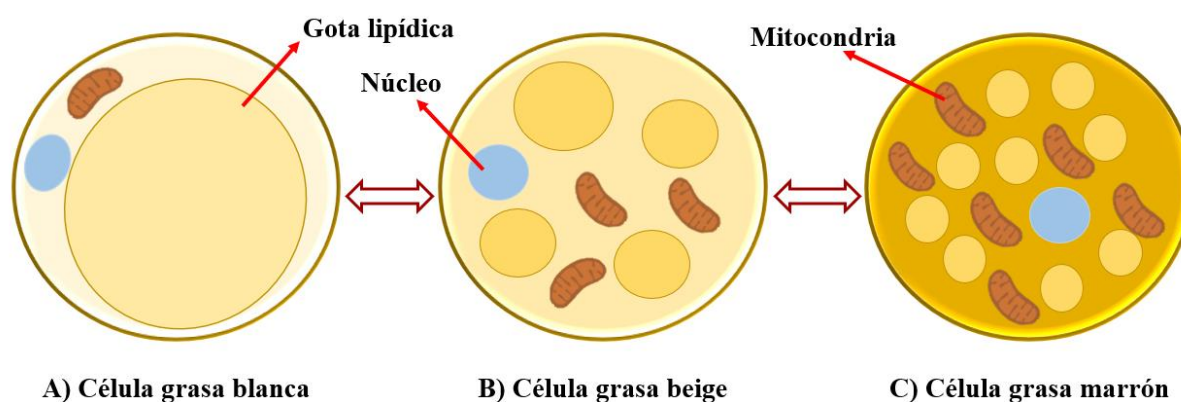


Figura 6: Esquema de los diferentes tipos de grasa. A) Grasa Blanca: Principal tipo de célula grasa en el ser humano, cuya función principal es el almacenamiento energético. B) Grasa Beige: Tipo de grasa intermedia entre grasa marrón y blanca, caracterizada por ser inducible por ejemplo por la exposición al frío. C) Grasa Marrón o “*parda*”: Tipo de célula grasa minoritaria localizada en las zonas paraesternales, grupo función principal es la termogénesis. Cada uno de los tipos de grasa tiene una función endocrina metabólicamente diferenciada.

Entre la célula grasa blanca y la célula grasa marrón, existe un tipo celular mixto que recibe el nombre de grasa tipo beige (**Figura 6**). Este tipo de grasa se caracteriza por ser inducible a través del ejercicio o la exposición al frío, diferenciándose en un tipo de grasa u otro, lo

⁷ Gasto energético en reposo: cantidad de energía requerida por un organismo en su estado basal.

⁸ Gasto cardíaco: volumen de sangre bombeado por minuto por el corazón.

⁹ Presión arterial: fuerza que ejerce la sangre contra la pared arterial, durante la circulación.

¹⁰ Células β : tipo de célula pancreática, encargada de la secreción de insulina.

¹¹ Termogénesis: función caracterizada por la formación de calor.

que recibe el nombre de “*pardeamiento de la grasa*” (9,52–54). Tanto la grasa marrón como la grasa tipo beige han mostrado un cierto papel protector frente al exceso de peso (52), por lo que su inducción podría formar parte del manejo terapéutico de paciente con sobrepeso u obesidad (55).

El crecimiento del tejido adiposo y la acumulación de la grasa son procesos biológicos estrechamente regulados, ya que tanto el exceso (sobrepeso y obesidad) como la ausencia parcial o total (lipodistrofias) de tejido adiposo se asocian a alteraciones metabólicas (52). La masa de tejido adiposo viene determinada por dos procesos: la hipertrofia¹² y la hiperplasia¹³ (56,57). El número de adipocitos incrementa después del nacimiento y durante la adolescencia, que representan períodos críticos para el desarrollo posterior de la obesidad, pero varía poco durante la edad adulta, donde el tejido adiposo crece principalmente por hipertrofia de los adipocitos (58), aunque estudios recientes ponen en entredicho esta teoría (35). En este contexto, existen mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de padecer obesidad (12,59). La hipertrofia es el principal contribuyente en el “*agrandamiento del tejido*” adiposo para satisfacer la necesidad de acumulación de grasa en la progresión de la obesidad, mientras que la hiperplasia contribuye menos a este aumento porque ocurre en células pequeñas con baja capacidad de almacenamiento de grasa (60). No obstante, la hiperplasia se puede correlacionar con propiedades metabólicas beneficiosas, mientras que la hipertrofia se asocia con el desarrollo de trastornos metabólicos y un riesgo cardiovascular elevado en la obesidad (52,56,58), aunque las características y contribución de estos procesos a la obesidad son a día de hoy objeto de controversia y debate (35).

1.2.1 Desequilibrio calórico-metabólico.

- Ingesta de alimentos y balance energético.

Las recomendaciones actuales para controlar la obesidad se basan en el proceso metabólico subyacente de que la acumulación de grasa es impulsada por un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y la energía gastada (1,12). La epidemia de obesidad ha sido explicada en gran parte por el aumento de energía debido a una mayor disponibilidad y consumo de alimentos hipercalóricos enriquecidos en azúcar y grasas (61).

¹² Hipertrofia: aumento del tamaño celular.

¹³ Hiperplasia: aumento del número de células.

Los factores sociales, económicos y ambientales relacionados con el suministro de alimentos tienen un efecto significativo en la capacidad del paciente para lograr un equilibrio de ingesta adecuado (12,62). En un estudio de seguimiento de 13 años en 3000 jóvenes, se encontró que aquellos que consumían comida rápida (hipercalórica) pesaban un promedio de ~6 kg más, junto con una mayor incidencia de problemas relacionados con el peso, como dislipemia y dos veces más riesgo de desarrollar MetS (63). Estas complicaciones se agravan en ciertos individuos que poseen una susceptibilidad genética a la acumulación de grasa (64).

El marketing obesogénico, por promover el consumo de bebidas y/o alimentos con alto contenido en azúcar y grasas, afecta negativamente al cuerpo humano (65,66). Estas comidas pueden estimular los centros de recompensa a nivel cerebral, haciéndolas adictivas (67). Para los facultativos, se requiere una evaluación sistemática personalizada de los factores de salud del paciente que afectan la ingesta de energía, el metabolismo y el gasto para un manejo eficaz de la obesidad (1,12,68).

1.2.2 Determinantes ambientales, familiares y comunitarios.

Los hábitos familiares, el estilo de vida y los factores psicológicos influyen como determinantes de la obesidad (9,12,69). Una genética familiar predisponente al acumulo de grasa (70) sumado a un mal estilo de vida alimentaria o sedentarismo (71), aumentan sinérgicamente la probabilidad de padecer exceso de peso. Un niño con un padre obeso tiene el triple de riesgo de resultar obeso cuando sea adulto, mientras que cuando ambos progenitores son obesos, este niño tiene un riesgo 10 veces mayor de obesidad en el futuro (12). Un estudio observacional transversal de 260 niños (139 mujeres, 121 hombres, de 2,4 y 17,2 años de edad) demostró que los antecedentes familiares de enfermedades cardiometabólicas y la obesidad parental son factores de riesgo críticos para la gravedad de la obesidad en la infancia (72).

Por otra parte, un estudio prospectivo de 3148 escolares de 6-10 años, destacó varios factores de riesgo de obesidad infantil: 1) obesidad de los padres, 2) comida entre horas, 3) la falta de sueño (menos de 8 horas/día) y el consumo diario de alimentos azucarados (73). En Estados Unidos (EE. UU), varios estudios encontraron que el estilo de vida saludable de las madres durante la infancia y la adolescencia de sus hijos se relacionaba con una reducción del riesgo

de obesidad (74). Estos resultados subrayan los beneficios de crear intervenciones preventivas a nivel familiar para reducir el riesgo de obesidad infantil (1,12,74).

Las intervenciones a nivel comunitario con cambios en las políticas educacionales también influyen en la prevalencia de obesidad de un país (1,69,75). Por ejemplo, en los Estados Unidos, la educación física fue implantada como parte del programa de educación pública obligatoria (76). Gracias a este cambio, los estudiantes lograban la suficiente actividad física según las recomendaciones estatales para reducir la incidencia del sobrepeso (77). Otros factores como el tiempo delante de una pantalla (videojuegos, móviles,...) afectan negativamente al tiempo de actividad física de niños y adolescentes, contribuyendo al aumento de peso (78).

1.2.3 Genética y modificaciones epigenéticas.

Estudios de herencia genética mostraron que alrededor del 40-70 % de la variación de la obesidad en humanos se puede llegar a atribuir a factores genéticos (79). En los últimos 20 años las alteraciones en los estilos de vida se han relacionado con el aumento de las tasas de obesidad, donde los factores genéticos pueden desempeñar un papel en su desarrollo (12,80). El estudio GWAS¹⁴ ha identificado más de 400 genes asociados con la DM2 y la obesidad (81,82); así como marcadores genéticos asociados con el exceso de peso implicados en las vías de regulación de la homeostasis energética, como el gen FTO, el gen MC4R (12,59), OR2Y1 o OR4D2 (83).

Las causas genéticas de la obesidad pueden clasificarse en términos generales como (12): 1) Causas monogénicas que resultan de una sola mutación genética, ubicada principalmente en la vía leptina-melanocortina, como el gen melanocortin 4 receptor (MC4R) (1), que están implicadas en el sistema regulador del apetito y peso, y las señales hormonales (greлина, leptina, insulina), entre otros (84). 2) Obesidad sindrómica: la obesidad grave resulta de anomalías del neurodesarrollo y otras malformaciones de órganos/sistemas, pudiendo afectar a uno o varios genes (85). 3) La obesidad poligénica es causada por la alteración en varios genes, predisponiendo a una mayor ingesta energética y mayor tendencia al almacenamiento de grasa corporal (86,87).

¹⁴ GWAS: Genome-wide association study.

Las modificaciones epigenéticas son cambios en la expresión génica no asociados a la información determinada por secuencia de nucleótidos en el ADN¹⁵ original (88). Los mecanismos más comúnmente implicados son la metilación del ADN, por ejemplo, en el gen de la Leptina, afectando la remodelación metabólica de la obesidad (89) o la metilación en genes de la vía olfativa (OR2Y1 o OR4D2), que se relacionaron estrechamente con la ingesta, tal y como demostró el estudio *Methyl Epigenome Network Association* (MENA) (83); y modificaciones de histonas como el factor 1 de preadipocitos (Pref-1), implicado en la diferenciación de los adipocitos (90) y regulación mediada por microARN, asociados a inflamación y RI (91), que también puede ser utilizado en el manejo clínico de desórdenes lipídicos (92). Estos procesos implican el silenciamiento o expresión de ciertos genes, algunos de ellos relacionados con la obesidad y DM2 (84,93).

La interacción de la microbiota ambiental e intestinal con la genética puede influir en la programación epigenética a lo largo de la vida (91,94). Un reciente estudio publicado en 2022 concluyó que la presencia del polimorfismo rs2291007 en el gen FNIP2 predispone a presentar fenotipos de riesgo cardiometabólicos relacionados con la obesidad (95).

1.2.4 Papel de la Microbiota.

El cuerpo humano contiene alrededor de $3,8 \times 10^{13}$ microorganismos, la mayoría de ellos alojados en el tracto gastrointestinal, constituyendo la microbiota fecal humana (12,96). En condiciones normales, tiene una multitud de implicaciones metabólicas, por ejemplo, el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, la síntesis de vitaminas y aminoácidos, y regulación inmunológica, entre otros (1,9,12,97). La composición de la microbiota intestinal difiere entre los sujetos obesos y con peso normal, lo que sugiere que la disbiosis¹⁶ puede interactuar con la expresión genética en células del tracto gastrointestinal (96), influyendo en cambios en el peso corporal (98), procesos proinflamatorios y de estrés oxidativo (9,97).

La microbiota intestinal no es una comunidad estática, sino que es sensible a cambios que pueden presentarse a corto plazo a través de modificaciones dietéticas y del estilo de vida (99). De hecho, la relación de microorganismos que la componen puede predecir la pérdida de peso (100). La evidencia de la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad hace

¹⁵ ADN: Ácido desoxirribonucleico.

¹⁶ Disbiosis: desequilibrio de las poblaciones microbianas.

que sea vital comprender los efectos de la manipulación microbiana para prevenir la adiposidad excesiva o contribuir a la regulación individualizada del peso corporal (96). La disbiosis producida en un paciente con obesidad puede restablecerse mediante, por ejemplo, prebióticos/probióticos y dietoterapia, donde la disminución de la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* se ha correlacionado con la pérdida de peso corporal (96,101–103). De hecho, el Trasplante de microbiota fecal (TMF) está cobrando un cierto interés en las investigaciones sobre el tratamiento de la obesidad y complicaciones asociadas (12,96).

1.3 Manifestaciones fisiopatológicas asociadas al exceso de peso.

La obesidad está provocada por un desequilibrio entre la ingesta y gasto energético, donde influyen factores como: estilo de vida, genéticos, ambientales, entre otros (1,9,12,104). El exceso de grasa para la altura del paciente se asocia con las siguientes alteraciones fisiopatológicas:

- Dismetabolismo de los hidratos de carbono: resistencia a la insulina.

Los hidratos de carbono son la principal fuente energética del organismo, aportando un contenido energético de 4 kcal por gramo de hidrato de carbono ingerido (105,106). Los niveles de glucemia están regulados por dos principales hormonas: la insulina, que reduce los niveles en sangre, y el glucagón que aumenta la glucemia (106). La insulina, secretada por las células β del páncreas, es una hormona peptídica con función anabólica (**Figura 7**), cuyas funciones metabólicas principales son las siguientes:

- 1) Estimulación de la glucogenogénesis¹⁷ a nivel hepático y muscular.
- 2) Inhibición de la glucogenólisis¹⁸.
- 3) Reducción de la glucemia al aumentar la absorción las células musculares y adipocitos.
- 4) Estimulación de la lipogénesis, lo que conduce al almacenamiento de ácidos grasos libres (AGL) en forma de TG en el tejido adiposo.
- 5) Inhibición de la hidrólisis de grasa del tejido adiposo.
- 6) Aumento de la absorción de aminoácidos por los tejidos.
- 7) Aumento de la síntesis de proteínas.

¹⁷ Glucogenogénesis: generación de glucógeno, a partir de moléculas de glucosa.

¹⁸ Glucogenólisis: ruptura de moléculas glucógeno, con el fin de generar moléculas de glucosa.

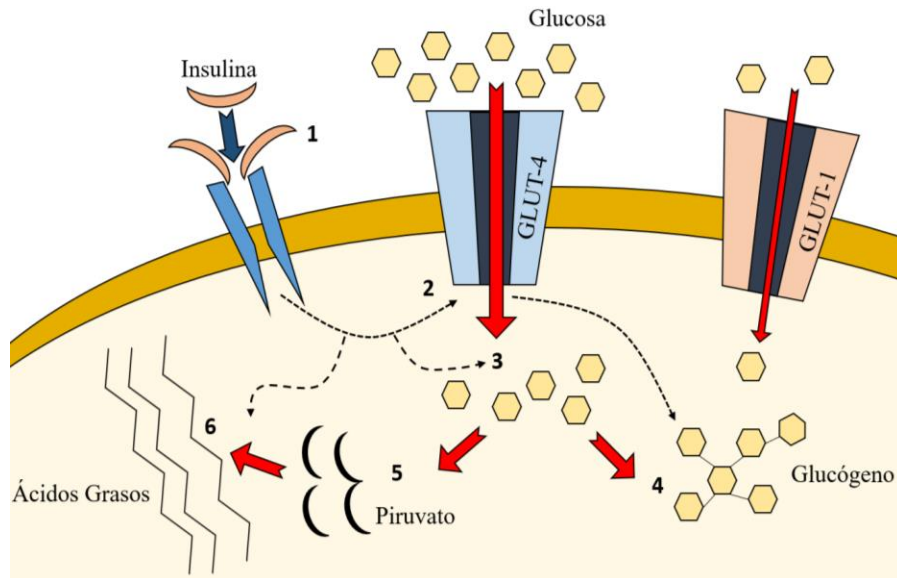


Figura 7: Insulina y metabolismo glucídico a nivel celular. Adaptado de (53-56). *GLUT: *Glucose transporter*.

1. Unión de la insulina a su receptor.
2. Un cambio conformacional transmite la señal al transportador GLUT-4, para su traslocación a la membrana.
3. La apertura del transportador GLUT-4 promueve el paso de glucosa al interior de la célula. El transportador GLUT-1 ejerce su función independientemente de la insulina.
4. La glucosa en el interior de la célula se almacena en forma de glucógeno a nivel hepático y del músculo esquelético.
5. La célula genera energía a través del glucolisis, transformando una molécula de glucosa a dos de piruvato.
6. El piruvato continúa otras vías metabólicas para obtener una generación de energía más efectiva.

En cambio, el glucagón es una hormona peptídica con función catabólica, secretada por las células α del páncreas y cuyas funciones metabólicas son las siguientes:

- 1) Activa la glucogenólisis: Promueve la liberación de glucosa al torrente sanguíneo a partir del glucógeno almacenado en el hígado y músculo.
- 2) Promueve la gluconeogénesis: En el hígado se genera glucosa a partir de precursores no glucídicos, como aminoácidos y/o glicerol.
- 3) Inhibe la glicólisis: Reduciendo la degradación de la glucosa para producir energía, aumentando la glucemia.
- 4) Estimula la lipólisis: Promueve la degradación de las grasas almacenadas en los tejidos adiposos, liberando AGL y glicerol en el torrente circulatorio.

Los adipocitos y las células del sistema inmune segregan citoquinas proinflamatorias y reduce la liberación de las antiinflamatorias, estos dos procesos contribuyen a estados de hiperglucemia, que suelen presentar los pacientes con obesidad (107,108). La hidrólisis de los TG en el interior de los adipocitos libera AGL, que son transportados por el plasma a lugares donde pueden ser exitosamente metabolizados (9). Los niveles elevados de AGL, citoquinas inflamatorias y lípidos intermedios en los tejidos no adiposos contribuyen al deterioro de la señalización de la insulina y al estado de resistencia a la insulina (**Figura 8**) presente en pacientes con sobrepeso u obesidad (40,41) La resistencia a la insulina también está fuertemente relacionada con el exceso de tejido adiposo intraabdominal (7,40,41).

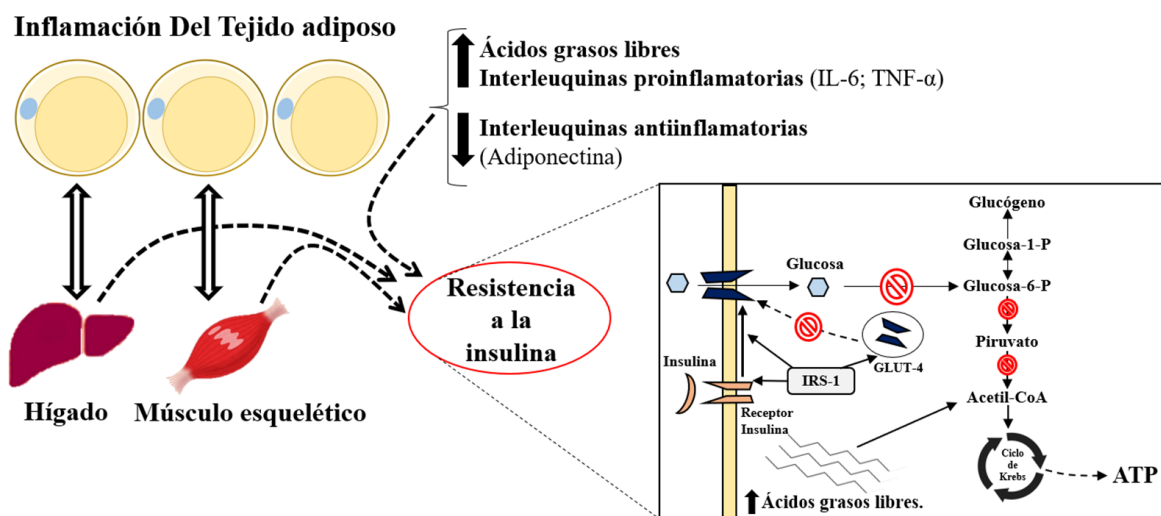


Figura 8: Resistencia a la insulina, fisiopatología y mecanismos a nivel celular.

*IL-6: Interleuquina 6, ATP: Adenosín trifosfato (energía). TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa. Sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1).

Adaptado de Kojta et al 2020, Yang et al 2018 y Fahed et al 2022.

La insulina actúa en una gran diversidad de procesos metabólicos a nivel del tejido adiposo, muscular y hepático, por lo cual una alteración en algún punto de su ruta metabólica, se traducirá en un defecto en su función tisular (106,109–111). El aumento de los AGL circulantes a su vez empeora la sensibilidad a la insulina al causar alteraciones a nivel del receptor de la insulina (112,113). En el músculo, los AGL afectan al sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS-1), lo que conduce a una disminución de la translocación de GLUT-4 a la superficie y, por lo tanto, a una menor captación celular de glucosa (113). Paralelamente, los AGL actúan sobre el hígado para promover la gluconeogénesis y la lipogénesis, cuyo resultado neto es un estado de hiperglucemia y, secundariamente, un hiperinsulinismo con el fin de mantener niveles de glucemia normales (111).

➤ Resistencia a la Insulina.

La resistencia a la insulina (RI) es una condición caracterizada por una respuesta biológica alterada a la estimulación de la insulina a nivel hepático, adiposo y muscular (9). En 1960, *Yalow y Berson*, con la introducción del radioinmunoensayo, afirmaron que *"la resistencia a la insulina es un aumento común en la dosis de insulina para mantener una respuesta normal"*. En 1923, *Kylin* combinó la hipertensión, la hiperglucemia y la gota en un síndrome y, con el tiempo, este síndrome pasó a llamarse síndrome metabólico, síndrome RI o síndrome polimetabólico (114). En 1988, *Gerald Reaven* denominó al síndrome X y lo consideró un factor de riesgo independiente de la ECV. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio una definición unificada como *"Se considera resistencia a la insulina cuando el índice HOMA-IR es mayor que el cuartil más alto en el grupo de control"* (115).

La RI es el estado por el cual existe un defecto en la acción de la misma o en algún punto de su cascada de señalización (111,116). La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) define a la RI como una alteración homeostática, por la que la respuesta de las células a la insulina se ve afectada con respecto a los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, dando como resultado niveles de glucemias elevados (109,117). En la práctica clínica se define como la necesidad de más 200 UI o 1,5 UI/kg día de insulina exógena (118). La RI cursa inicialmente de una forma paucisintomática, con mayor astenia, aumento de la presión arterial, cambios en el peso corporal, polifagia¹⁹, etc. (119), y con el tiempo estos pacientes acaban desarrollando sobrepeso u obesidad, así como con otras comorbilidades metabólicas como la DM2, HTA, MetS, entre otros (1,9,12).

La prueba de referencia o *"Gold standard"* para el estudio/valoración de la RI es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, que consiste en la infusión intravenosa de glucosa e insulina con el fin de mantener constantes los niveles de glucemia (euglucemia) mientras se aumentan los progresivamente los niveles de insulina (hiperinsulinemia), obteniendo la tasa de eliminación de glucosa (proporcional a la RI), sin embargo esta prueba no es utilizada de rutina, por su alto coste e invasividad (12,111,116). Dentro de las pruebas funcionales, está el test de tolerancia oral de glucosa (TTOG) que no sólo determina la RI

¹⁹ Polifagia: aumento anormal de la necesidad de ingesta.

sino que también puede resultar diagnóstico de la DM2, donde se administran en ayunas 50g, 75g o 100g de glucosa vía oral, y se determina la glucemia basal, a los 30 min, 60 min y 120 min, observando la capacidad de modulación de la sangre la glucosa exógena a través de la insulina endógena del paciente (119). Los niveles basales de glucemia pueden resultar diagnósticos de diabetes (≥ 126 mg/dl), otro parámetro analítico útil es la hemoglobina glicosilada (HBA1c), siendo una HBA1c mayor y/o igual a 6,5% diagnóstico de diabetes, que es un reflejo de los niveles de glucemia del paciente de los últimos 3 meses coincidiendo con los 120 días de la vida media del hematíe (120).

En este contexto, otras técnicas más simples, económicas y menos intervencionistas han sido desarrolladas para evaluar con buena precisión esta condición de resistencia a la insulina (111,116). El índice HOMA-IR es el más utilizado en la práctica clínica; simplemente utilizando el producto de los niveles de insulina y glucosa en sangre en ayunas (121), existiendo otras variantes que estiman la funcionalidad de la célula β del páncreas como son el *Homeostatic model assessment of β -cell function* (HOMA- β), el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (índice QUICKI), índice de McAuley (Mcai), entre otros (116,122), que han demostrado ser herramientas útiles para evaluar la resistencia a la insulina (119). El índice TyG fue descrito por *Simental-Medina et al.* como marcador subrogado de RI, presentando buena correlación con la prueba de referencia (123,124), caracterizándose por ser un índice económico, práctico y no invasivo (125). La utilidad del índice TyG ha ido más allá de la RI, siendo marcador y predictor de condiciones relacionadas con la obesidad como son la HTA (126), DM2 (127), arterioesclerosis/aterosclerosis (128,129), síndrome metabólico (130,131), y la ECV (132,133), así como en la inflamación (108).

➤ Alteraciones del metabolismo lipídico: Dislipemia.

La alteración del metabolismo lipídico juega un papel clave en la fisiopatología de la obesidad, dando lugar a dislipidemias, que se manifiestan por una reducción en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y TG, que habitualmente están asociadas al exceso de peso (1,12,134). Los niveles de AGL en el plasma están frecuentemente elevados en los pacientes con obesidad (109). El aclaramiento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el plasma depende de la tasa de síntesis hepática y del catabolismo por la lipoproteína lipasa, una

enzima que también participa en la formación de HDL-c (135). Este estado prepatológico contribuye en gran medida a la RI y, con ello, a una disminución de la regulación homeostática de la glucosa (136) y al aumento de la masa de tejido adiposo (54). Un reciente estudio publicó que una relación más alta de LDL-c/HDL-c y de TG/HDL-c aumentaban el riesgo de eventos cardiovasculares hasta 2,5 veces, al comparar pacientes con obesidad ($\geq 28\%$ grasa corporal) frente a los pacientes sin obesidad ($< 28\%$ grasa corporal) (137).

➤ **Inmunocompetencia e inflamación.**

La obesidad se caracteriza por un estado crónico proinflamatorio de bajo grado, protagonizado por células metabólicamente activas en respuesta a un exceso de grasa (1,9,12,109). Un desequilibrio entre la síntesis de adipoquinas²⁰ antiinflamatorias (adiponectina, apelina, factor de crecimiento de fibroblastos-21) y citoquinas proinflamatorias (leptina, resistina y lipocalina); 2) otras citocinas como TNF- α e IL-6, 3) un aumento de células inmunitarias en el tejido adiposo (138), que en conjunto son responsables de este aumento de la inflamación (54,138,139) y exposición de radicales superóxidos ($O_2^{\cdot-}$) con un estado de estrés oxidativo distorsionado (108,140). Este estado inflamatorio presente en órganos como el hígado, el cerebro, el páncreas y el tejido adiposo, se ha implicado en enfermedades inmunometabólicas (141), patologías relacionadas (109), así como en una alteración en la inmunocompetencia del paciente, y con ello un estado de inmunosupresión (142).

➤ **Aumento del tono simpático vascular y arteriosclerosis.**

Secuencialmente a lo largo del tiempo, se distinguen las siguientes fases (7,106,143):

- 1) disfunción endotelial, perdiéndose la capacidad vasodilatadora del vaso sanguíneo.
- 2) progresión de la placa de ateroma en la íntima del vaso, donde el colesterol de baja densidad (LDL-c) es uno de los determinantes para su formación (144).
- 3) rotura de la placa y formación del trombo dando lugar a manifestaciones clínicas. Los factores de riesgo más reconocidos son el tabaco, la obesidad y patologías relacionadas como la DM2, HTA, dislipemia, entre otros (143–145).

²⁰ Adipoquinas: proteínas de señalización celular.

Los pacientes con obesidad, con frecuencia, suelen tener determinaciones mayores de PA que los pacientes con peso normal (49). La inflamación, hiperactividad crónica del sistema nervioso simpático, la pérdida del efecto vasodilatador de la insulina (RI), la vasoconstricción inducida por AGL (111), el estrés oxidativo así como el tejido adiposo peri-renal, son causas del aumento de la PA en los pacientes con obesidad, y si se mantiene en el tiempo se establecerá el diagnóstico de HTA (9,49). La arteriosclerosis es un proceso sistémico que afecta a la capa íntima de las arterias, y se caracteriza por la formación de placas de ateroma²¹ con oclusión progresiva de la luz arterial (7,106). El endurecimiento vascular progresivo cuya manifestaciones clínicas resultante: accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica y enfermedad cardiovascular; siendo esta última la principal causa de muerte a nivel mundial (146,147). La obesidad es uno de los principales factores de riesgos asociados a la ECV, un aumento de 10 kg en el peso corporal se correlaciona con un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria en un 12 % (148).

➤ Esteatosis hepática.

Además de estar presentes en el tejido adiposo, los lípidos también se depositan en los liposomas, que son pequeños orgánulos citoplasmáticos próximos a las mitocondrias en varios tipos celulares (149). Con el exceso de adiposidad, los liposomas en los hepatocitos pueden aumentar de tamaño (esteatosis), formando grandes vacuolas que se acompañan de una serie de estados patológicos, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis y cirrosis (150).

➤ Pro-oncogénesis.

El exceso de peso tiene poder pro-oncogénico (151–153), ya que la acumulación de un exceso de metabolitos intermediarios lipídicos (por ejemplo, ceramidas) en algunos tejidos no adiposos puede provocar lipotoxicidad con disfunción celular y apoptosis²² (54). Los niveles elevados de factor de crecimiento similar a la insulina 1 y otras moléculas promotoras de tumores se han visto implicados en el desarrollo de algunos tipos de cánceres (9,97,153). Las hormonas esteroideas (en relación con la aromatización periférica) conectan

²¹ Ateroma: La placa formada por el colesterol, triglicéridos, ácidos grasos y macrófagos.

²² Apoptosis: muerte celular programada.

la obesidad y el cáncer (154). Por ejemplo, la obesidad se ha establecido como un factor de riesgo para el cáncer de mama y de endometrio en mujeres posmenopáusicas (155). Los estudios epidemiológicos muestran que la pérdida de peso intencional podría reducir la incidencia de cáncer (156), siendo la forma más efectiva de inducir la pérdida de peso mediante una dieta hipocalórica y el ejercicio físico regulado (157).

➤ Otras manifestaciones fisiopatológicas relacionadas con la obesidad.

El exceso de adiposidad se asocia a un estado de hiperandrogenismo, llegando a producir alteraciones en los ritmos hormonales en la mujer como la oligomenorrea²³, el hirsutismo²⁴ y la infertilidad, entre otros (106). En cambio en los varones existe una conversión periférica de testosterona a estrógenos (158), desregulando el sistema metabólico masculino (disminución de la calidad espermática, disfunción eréctil, feminización corporal...), estando estrechamente relacionado con la RI (159–161). Tanto el sobrepeso como la obesidad están asociadas a cambios fisiopatológicos a nivel cutáneo (162,163); por ejemplo, los pacientes que presentan RI, presentan una sobreexpresión fisiológica de los factores que estimulan los melanocitos²⁵ de la piel dando lugar a la “*Acanthosis nigricans*”, aumentando el riesgo de melanoma (164). Además, si el exceso de peso se perpetúa en el tiempo puede afectar a las glándulas sebáceas/sudoríparas, el sistema linfático y conduciendo al adelgazamiento cutáneo, dando lugar a hiperhidrosis²⁶, celulitis y estrías de distensión, respectivamente (162,163). El exceso de peso está correlacionado con un mayor riesgo de alteraciones psicológicas; entre cuyos mecanismos implicados destacan (165): 1) La activación de la inmunidad celular. 2) La síntesis de citoquinas proinflamatorias (IFN- γ (Interferón gamma), TNF α e IL-1 β (Interleucina 1 beta). 3) Inducción del catabolismo del triptófano al estimular la indolamina-2,3-dioxigenasa, entre otros. Todos estos procesos están relacionados con estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial, citotoxicidad, excitotoxicidad, neurotoxicidad y disminución de la neuroplasticidad a nivel del sistema nervioso central (66,165,166).

²³ Oligomenorrea: alteración del ciclo menstrual.

²⁴ Hirsutismo: crecimiento excesivo del vello, siguiendo un patrón masculino.

²⁵ Melanocitos: células de la piel la producción de pigmento (melanina) a través de un proceso químico llamado melanogénesis que tiene como objetivo brindar fotoprotección a la piel.

²⁶ Hiperhidrosis: excesiva producción de sudor.

1.4 Comorbilidades clínicas asociadas a la Obesidad.

La enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares y la enfermedad renal crónica tienen como principales mecanismos fisiopatológicos la hipertensión arterial y el conjunto de hallazgos asociados a la resistencia a la insulina, la dislipidemia asociada a la obesidad y diabetes de tipo 2 (9,51,54), con implicaciones en comorbilidades clínicas asociadas a distintos tipos celulares, tejidos y órganos.

➤ Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

La DM2 se define clínicamente por niveles basales elevados de glucosa en sangre, concretamente glucemias mayores o iguales a 126 mg/dl en dos pruebas separadas y/o una HBA1c mayor igual a 6,5%, y es debida a una alteración a nivel pancreática (célula β ; en ausencia de autoinmunidad) y/o en algún punto de la vía de señalización de la insulina (12,118,135). Existe un estado intermedio entre los pacientes con DM2 y los que presentan normoglucemia, estos son definidos por presentar valores de glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl y/o una HBA1c entre el 5.7 % al 6.4 % (120). La prevalencia de DM2 ha crecido paralelamente a la de la obesidad en casi todas las regiones del mundo (167), de modo que multitud de estudios confirman la estrecha relación entre la DM2 y la obesidad (167–171). La OMS ha pronosticado un aumento global en la prevalencia de diabetes del 39% entre el año 2000 y 2030, con 366 millones de personas estimadas afectadas para 2030 (172). En uno de los mayores estudios de cohortes, con un seguimiento durante 16 años de 84.941 enfermeras, hubo 3.300 nuevos casos de diabetes mellitus, siendo el exceso de peso el principal predictor de DM2 (173). En un reciente (2022) metaanálisis de cohortes (174), se estimó un riesgo relativo (RR) combinado para desarrollar DM2 de 2,24 (IC del 95%: 1,95-2,56) para el sobrepeso (IMC: 23-25 kg/m²) y 4,56 (3,69-5,64) para la obesidad (IMC: \geq 25 kg/m²), frente al peso normal (IMC: 18.5-22,9 kg/m²). Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de la DM2 se encuentran el exceso de adiposidad, la inflamación, estrés oxidativo, RI, así como factores genéticos y ambientales (170,171,174). Otro elemento de valoración es que la DM2 puede ser prevenida mediante una dieta equilibrada y ejercicio físico (167,170).

➤ Hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

La presión arterial (PA) depende de la función cardíaca y de las resistencias vasculares (105,106). Comúnmente un paciente es diagnosticado como hipertenso con dos mediciones separadas de valores mayores a 140 y 90 mmHg, de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) respectivamente (105,106,175). La obesidad se asocia a la hipertensión (175). De hecho, existe una relación casi lineal entre el IMC y la PA, así como se ha objetivado que la pérdida de peso reduce la PA en la mayoría de los hipertensos (176). En el estudio de Framingham, el RR de hipertensión en hombres y mujeres con sobrepeso era de 1,46 y 1,75, respectivamente, tras ajustar por edad (177,178).

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que el exceso de peso está correlacionado con el riesgo cardiovascular, de modo que en una cohorte asiática con más de 300.000 participantes, se encontró un aumento del 9% de eventos isquémicos por cada unidad de cambio en IMC de los participantes (135). En los estudios Framingham y “*Nurses Health Study*”, concluyeron con resultados similares (177,179).

Por otra parte, la probabilidad de fallo cardíaco aumenta un 26% por cada 4 kg/m² en el IMC (180). Los datos del estudio *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que incluían la información sobre la muerte de 2,3 millones de adultos estadounidenses, mostraron que la obesidad se asoció con un aumento significativo de la mortalidad cardiovascular (181). Aunque el exceso de peso puede afectar al riesgo de fallo cardíaco a través de factores intermedios como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, entre otros, estudios recientes han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (181–183).

➤ Hígado graso no alcohólico o Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE).

El hígado graso no alcohólico (HGNA) consiste en el acúmulo de lípidos a nivel del hepatocito en ausencia de consumo crónico de alcohol (1,9,12), desde 2020 se conoce como Enfermedad del Hígado Graso asociada a Disfunción Metabólica (MAFLD; de sus siglas en inglés) y se considera una enfermedad sistémica (184), aunque recientemente ha vuelto a ser renombrada como Enfermedad Hepática Esteatósica (EHE) (8). El HGNA es una complicación hepática de la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico, como

la RI, DM2, HTA y la dislipemia, entre otros (185,186). Actualmente es la enfermedad hepática crónica más frecuente a nivel mundial, cuyo rápido crecimiento ha coincidido con el aumento de la epidemia de sobrepeso y obesidad (185). En una cohorte sueca de 229 pacientes con HGNA diagnosticados con un seguimiento medio de 26,4±5,6 años, los pacientes con HGNA tenían una mayor mortalidad por todas las causas con un *Hazard ratio* (HR) o Cociente de riesgos de 1,29 (IC del 95%: 1,04-1,59), un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular HR de 1,55 (1,11-2,15), hepatocarcinoma HR 6,55, (2,14-20,03) y cirrosis HR 3,2,(1,05-9,81), en comparación con la población control (187,188). La sospecha clínica se debe confirmar mediante analítica o pruebas de imagen, aunque el diagnóstico de certeza sigue siendo la biopsia anatomopatológica/histológica (185,186,189). La falta de métodos diagnósticos no invasivos ha hecho que se estén desarrollando biomarcadores séricos (185). El índice TyG ha sido propuesto como biomarcador efectivo para el diagnóstico (190) y seguimiento de HGNA (191). Se han descrito otras como el índice de hígado graso (FLI de sus siglas en inglés *Fatty Liver Index*), el índice de esteatosis hepática (HSI) y el índice de Fibrosis-4 (FIB-4), ha mostrado asociación con el exceso de peso (192,193), otras como la proporción de Aspartato amino transferasa (AST) a plaquetas (APRI), la puntuación BARD (*Body Mass Index, AST/ALT Ratio and Diabetes*) y medidas directas de inflamación (por ejemplo: fragmentos de queratina 18 circulantes) o fibrosis (por ejemplo: pruebas FibroTest®, ELF™ (*Enhanced Liver Fibrosis score*) o Pro-C3) (194).

➤ Síndrome metabólico.

El síndrome metabólico (MetS) conforma un grupo de disfunciones metabólicas que incluyen RI, dislipidemia, e hipertensión (111). La obesidad se integra dentro del MetS, en particular la central, visceral o “*tipo manzana*” (7,9,10). La incidencia de MetS ha seguido la misma tendencia con obesidad y DM2. Así, alrededor del 85% de los pacientes con DM2 también tienen MetS y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de ECV (195). Los criterios diagnósticos para el MetS más utilizados son los establecidos por los grupos: *International Diabetes Federation* (IDF), *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) y *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III), y, sumariamente, aunque con pequeñas diferencias, son los siguiente:

El diagnóstico habitualmente requiere 3 de los siguientes 5 criterios:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia.
- Glucosa en ayunas ≥ 100 mg//dl o tratamiento farmacológico de glucosa elevada.
- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) reducido o tratamiento farmacológico para el HDL bajo.
 - Hombres, < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) y en mujeres, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l).
- Presión arterial elevada, incluyendo cualquiera de
 - PAS ≥ 130 mm Hg.
 - PAD ≥ 85 mm Hg.
 - Tratamiento farmacológico antihipertensivo.
- Aumento de la circunferencia de la cintura, según lo establecido por los umbrales específicos de la población y del país, en la región de Europa:
 - En hombres ≥ 102 cm y en Mujeres ≥ 88 cm.

En un estudio realizado en Finlandia con un total de 4483 voluntarios, se observó que aquellos pacientes con MetS tienen significativamente 3 veces más riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular (12,0 frente al 2,2%) en comparación con los pacientes sin MetS (196,197). Los mecanismos promotores del MetS son complejos por lo que aún no se han dilucidado por completo. Algunos estilos de vida y ambientales, como excesos dietéticos y la falta de actividad física, junto a factores genéticos y epigenéticos (195), se han identificado como los principales contribuyentes al desarrollo de MetS (9,12,75), así como una posible participación de la microbiota (198). Entre los mecanismos propuestos, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica la activación neurohormonal y una insensibilidad a la glucosa, parecen ser factores esenciales en la progresión del MetS y DM2, con su posterior evolución a ECV (75,134). Además predispone a la aparición de HGNA/EHE (111,199), aumentando de riesgo de procesos trombóticos (132,200), reduciéndose en el caso de implementar estrategias terapéuticas precoces, enfocadas en la pérdida de peso y mejora de la salud cardiometabólica (201). En este contexto, el índice TyG ha tenido una buena rentabilidad en la predicción y diagnóstico del síndrome metabólico en Europa (202), África (203), Suramérica (131) y Asia (204). Además de las convencionales pruebas con el TTOG, HOMA-IR, entre otros (205).

➤ Nefropatías.

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la hipertensión, la diabetes y otras condiciones asociadas con el deterioro de la función renal (206). Un estudio de

seguimiento de más de 8 millones de años-persona demostró que el RR de insuficiencia renal en etapa terminal era de 1,87 (IC del 95 %, 1,64 - 2,14) para las personas con sobrepeso, 3,57 (IC del 95 %, 3,05 - 4,18) para las que tenían obesidad de clase I, 6,12 (IC del 95 %, 4,97 - 7,54) para las de clase II, y 7,07 (IC del 95 %, 5,37 - 9,31) para aquellos con obesidad clase III, en comparación con las personas delgadas (207).

➤ Procesos oncológicos y cáncer.

El cáncer es el resultado de una proliferación celular descontrolada (208), que tiene una asociación entre el exceso de IMC y el riesgo de adenocarcinoma de esófago, colon, recto, riñón, páncreas, vesícula biliar, cáncer de mama posmenopáusico, ovárico y cáncer de endometrio (151–153,209–212). El aumento estimado en el riesgo de estos cánceres debido al exceso de IMC osciló entre 3 y 10 % por cada unidad de aumento en el IMC (213). Una estimación reciente del proyecto *Global Burden of Disease* reportó que el 4,59% de la mortalidad por cáncer en 2019 se puede atribuir a un IMC alto (147). Además, una revisión sistemática que incluyó 34 estudios encontró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer en individuos que voluntariamente lograron perder peso (147). Entre los mecanismos responsables se encuentran la RI, inflamación crónica, el estrés oxidativo, la microbiota intestinal, factores inmunes y hormonales, entre otros (140,214,215).

➤ Otras complicaciones relacionadas con el exceso de peso.

La obesidad no comporta únicamente un simple problema estético o de autoestima, está asociada con una mayor prevalencia de trastornos psicológicos del estado de ánimo, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos como la depresión, en particular entre las personas con obesidad grave (9,216). El exceso de peso suele ir acompañado de un aumento de los tejidos blandos faríngeos, que pueden bloquear las vías respiratorias durante el sueño, pudiendo conllevar al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (217), actualmente acuñado como apnea obstructiva del sueño (AOS) por ser definido como enfermedad, cursando una mala calidad del sueño y somnolencia diurna, fatiga, cefaleas matutinas, poliglobulia²⁷, alteraciones en el estado de ánimo y ganancia de peso (218).

Los trastornos endocrinos como el hiperandrogenismo y *síndrome de ovario poliquístico*, suele asociarse con estados de RI y con ello provocar un aumento de la grasa corporal (106). Las mujeres con exceso de peso presentando mayor riesgo de sufrir disfunción ovulatoria

²⁷ Poliglobulia: producción excesiva de glóbulos rojos.

debido a la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-ovárico, reduciendo la fertilidad, pudiendo llegar a necesitar estrategias de reproducción asistida (219). La obesidad relaciona con alteraciones en la función tiroidea, como es el hipotiroidismo subclínico o clínico, dando síntomas/signos como la astenia, estreñimiento, alopecia, insomnio, depresión y/o ganancia de peso, donde los niveles de la hormona tiroidea presentan niveles bajos o en el límite inferior del rango normal (220).

El exceso de adiposidad también impone una carga mecánica sobre las articulaciones, lo que convierte a la obesidad en un factor de riesgo para el desarrollo de artrosis (221), además el exceso de citoquinas proinflamatorias y reducción de las antiinflamatorias la asociación del sobrepeso/obesidad con enfermedades reumatológicas autoinmunes con son la artritis reumatoide o la artritis psoriásica (222). Otras enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad como la fibromialgia que se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico acompañada de fatiga y alteraciones del sueño (223).

El aumento de la presión intraabdominal explica el elevado riesgo de enfermedad por reflujo gastroesofágico y complicaciones como la tos crónica, esofagitis, esófago de Barrett²⁸, estenosis esofágica, entre otros (224). En los pacientes con obesidad, se observa una leucocitosis relativa por este estado inflamatorio de bajo grado, junto con un mayor recuento plaquetario, aumentando el riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar (225).

Por otra parte, el exceso de peso y sus correspondientes complicaciones metabólicas se han visto relacionadas con una mayor predisposición y letalidad de infecciones, como es la infección por SARS-CoV-2 de la reciente pandemia que hemos vivido (226). También una estrecha relación entre el exceso de peso y problema oculares, aumentando el riesgo de catarata prematura, glaucoma y la maculopatía, la retinopatía diabética e hipertensiva (227). Todo en conjunto construye a que los pacientes con exceso de peso presenten una reducción en la salud mental y calidad de vida general (78). Las manifestaciones cutáneas comunes relacionadas con la obesidad se incluyen la *acantosis nigricans*, acrocordones, *queratosis pilaris*, estrías distensión e hiperqueratosis plantar (228) y/o riesgo de presentar lipema²⁹ (229), presentando una mayor incidencia de infecciones cutáneas bacterianas y por *Candida*, así como con onicomicosis³⁰, enfermedades inflamatorias de la piel y dermatosis crónicas

²⁸ Esófago de Barrett: metaplasia de células del revestimiento del esófago.

²⁹ Lipema: depósito anormal de tejido adiposo subcutáneo principalmente en las extremidades inferiores.

³⁰ Onicomicosis: infección fúngica que afecta a las uñas.

como la hidradenitis supurativa, psoriasis y rosácea (230). Los diferentes procesos fisiopatológicos se interrelacionan entre sí, y favorecen la acumulación de grasa en diferentes zonas anatómicas, conllevando condiciones y comorbilidades clínicas asociadas con la obesidad, quedando resumidas en la **Figura 9**.

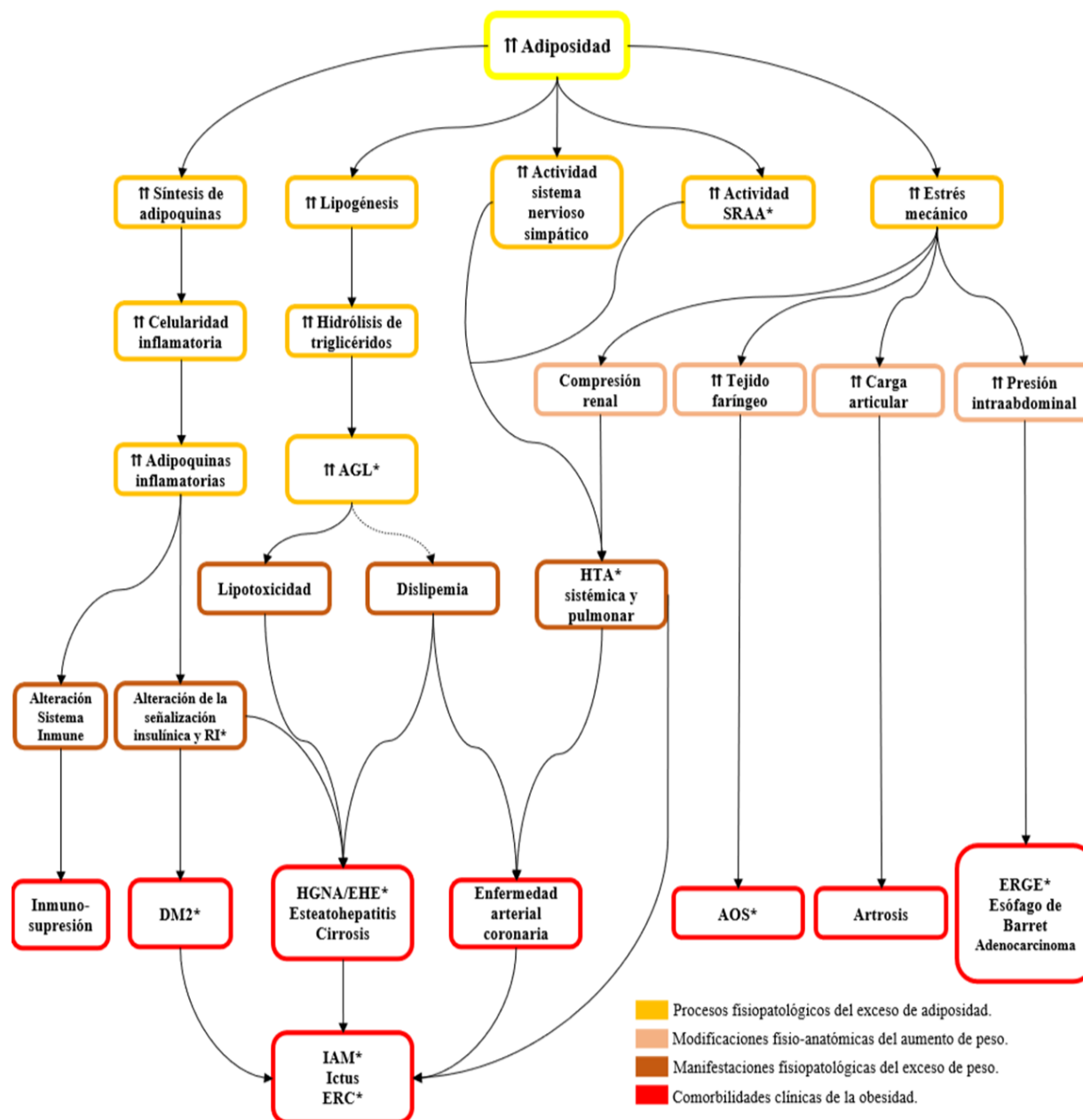


Figura 9: Interrelación entre los procesos fisiopatológicos, modificaciones fisiológicas y manifestaciones fisiopatológicas, con las comorbilidades clínicas asociadas al exceso de adiposidad. *SRAA: *Sistema renina angiotensina aldosterona*. AGL: *Ácidos grasos libres*. RI: *Resistencia a la insulina*. DM2: *Diabetes mellitus tipo 2*. HGNA: *Hígado graso no alcohólico*/ EHE: *Enfermedad Hepática Esteatósica*. AOS: *Apnea obstructiva del sueño*. ERGE: *Enfermedad por reflujo gastro-esofágico*. IAM: *Infarto agudo de miocardio*. ERC: *Enfermedad renal crónica*. Adaptado de Heymfied et al (2017), y Xihua et al (2021).

1.5 Pandemia global de la obesidad: aspectos epidemiológicos.

La tendencia creciente de obesidad a nivel global se está convirtiendo en uno de los mayores retos para la medicina y la salud pública (1,6). En la actualidad más de mil millones de personas en todo el mundo padecen sobrepeso u obesidad (2). Desde 1975 la prevalencia de sobrepeso se ha triplicado (**Figura 10**), siendo esta mayor en mujeres que en hombres (1,2). Según los datos reportados por *Global Burden of Disease (GBD)*, se estima que para el año 2030 el 57,8% de la población mundial padecerá exceso de peso (231,232). Este proceso es un fenómeno global que ocurre en todas las regiones exceptuando ciertas partes de Asia subsahariana y África (12,233), así como otras regiones como son Indonesia, Sudán, Singapur, entre otros, donde las tasas de obesidad son relativamente bajas (12,234).

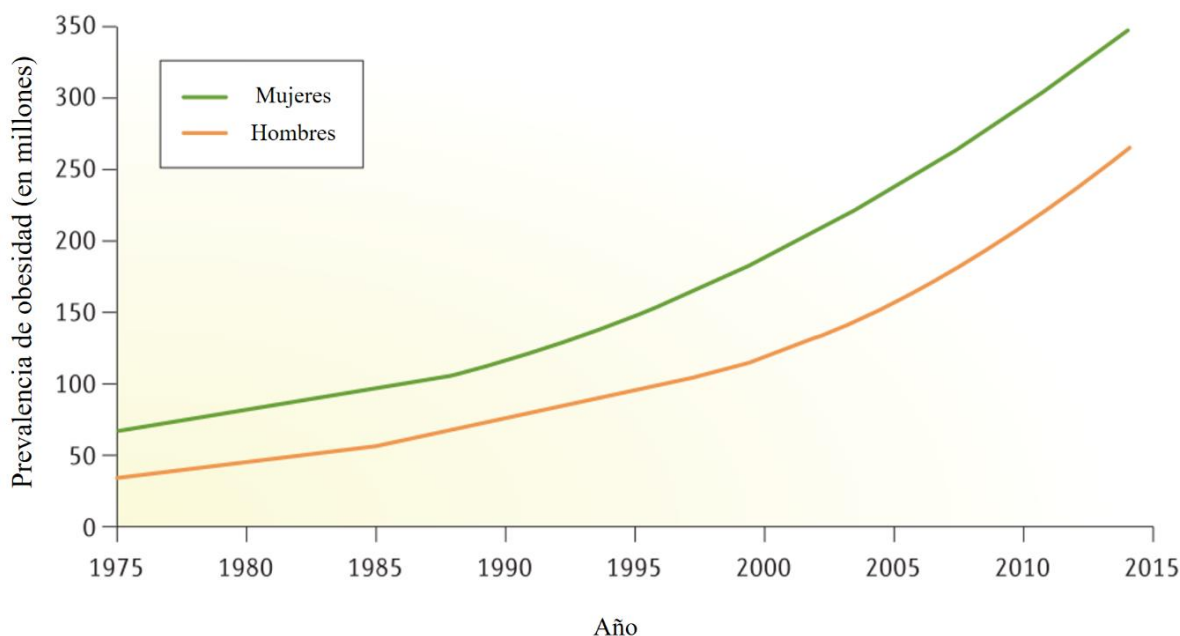


Figura 10: Evolución de la prevalencia mundial de la obesidad desde 1975-2015.

Adaptada de Muniesa et al 2017.

Estimaciones más recientes realizadas por el grupo *Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)* (235), ya sitúan en 671 millones el número de personas con obesidad, ascendiendo a 1307 millones el número de personas con sobrepeso. Asimismo, se está registrando el crecimiento exponencial de la obesidad mórbida, con cifras que superan los 64 millones de personas afectas en todo el mundo.

La OMS en su última publicación en 2022 (236) expone los siguientes mensajes alarmantes:

1) El sobrepeso y la obesidad afectan a casi el 60% de los adultos y a casi uno de cada tres

niños (el 29% de los niños y el 27% de las niñas) en la región europea. 2) El exceso de peso es el cuarto factor de riesgo más común de enfermedades no transmisibles en Europa, después de la HTA, los desequilibrios alimentarios y el tabaco. 3) La obesidad es el principal factor de riesgo de discapacidad, ya que es el responsable directo del 7% del total de años vividos con discapacidad.

El trabajo de investigación europeo COSI (*European Childhood obesity Surveillance Initiative*), dirigido bajo la supervisión de la OMS (237), fue el estudio más extenso realizado en Europa hasta el 2018. Donde analizaron a 250.000 niños entre 6-9 años de 35 países durante una década, revelándose que los países con mayor tasa de obesidad fueron: Italia, Chipre, España, Grecia, Malta y San Marino, con una prevalencia de obesidad entre el 18% y el 21% en niños, siendo en niñas algo menor, del 9% al 19%. En este contexto el GBD destacó que desde los años 80 la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado un 47% en el mundo y que la prevalencia de obesidad tanto en niños como adultos se ha duplicado en 73 países (3).

El *Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España* (ENRICA), un estudio transversal llevado a cabo entre el 2008 y el 2010, con una muestra de 12.883 individuos representativos de la población española, reportó que el 62% de los españoles adultos presenta sobrepeso u obesidad (238). Por otro lado, en el estudio Di@betes.es (239), que tuvo lugar en 2011, con un total de 5728 adultos mayores de 18 años seleccionados al azar en 100 centros de salud españoles, estimaron que la prevalencia de obesidad en la población adulta era del 28%, basados en mediciones directas. Por otra parte, el estudio *Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad* (ALADINO) desarrollado en 2013 en niños y niñas españoles entre 6-9 años con mediciones directas, estimaron que la prevalencia de sobrepeso en niños oscilaba entre el 14,1% y el 26,7%, y en niñas entre el 13,8% y el 25,7%, dependiendo de los criterios de corte, en cambio la prevalencia de obesidad en niños osciló entre el 11,0% y el 20,9%, y en niñas entre el 11,2% y el 15,5%, según los patrones de crecimiento de la OMS (240). Esta misma organización actualizó datos del 2019, observando que el exceso de peso presente en niños era del 40,6%, el 23,3% correspondiente al sobrepeso y a la obesidad en el 17,3%, siendo la obesidad más prevalente en los niños y el sobrepeso en las niñas, y aumentando en ambos casos con la edad (241).

Según la Federación Mundial de la Obesidad (WOF), en 2021 más del 30% de la población española de menos de 20 años padecía sobrepeso u obesidad (235), esperando que supere el 40% en 2040 y llegando a rozar el 60% tanto para hombres como para mujeres para el 2060 (Figura 11).

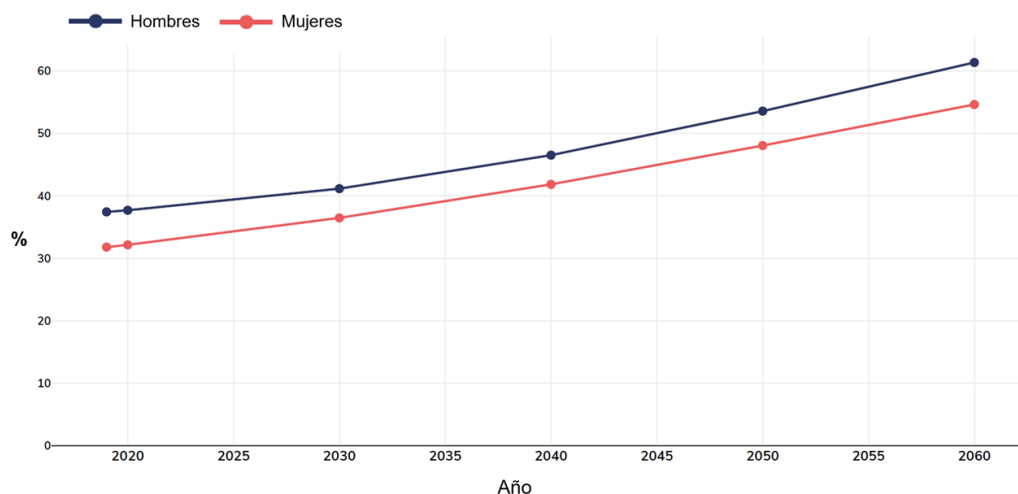


Figura 11: Estimaciones del porcentaje de individuos españoles menores de 20 años que padecen o padecerán sobrepeso u obesidad 2020-2060. Adaptado de *World Obesity Federation 2022*.

Por otra parte, para mayores de 20 años según datos del 2021, más del 50% de las mujeres y más del 70% de los hombres españoles padecía exceso de peso, haciendo predicciones para el 2055 donde para los hombres se superará el 70% y para las mujeres el 60% (Figura 12).

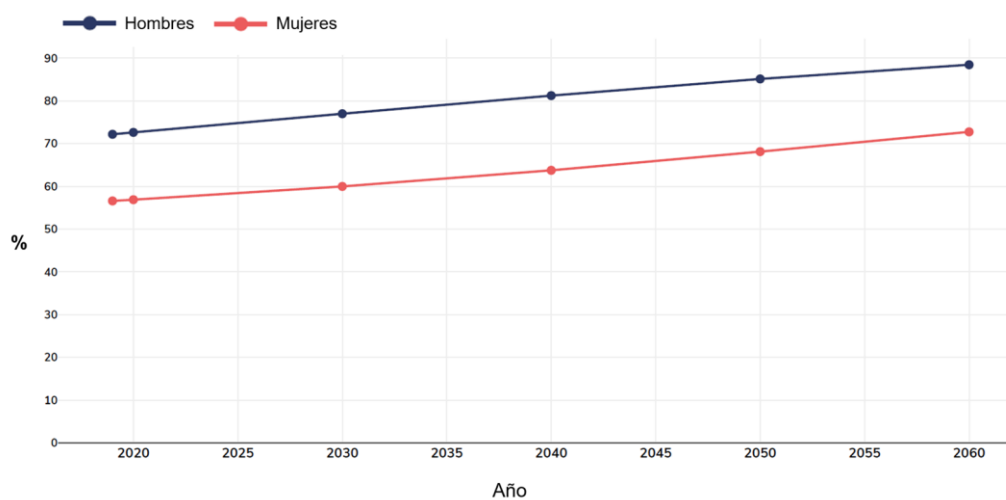


Figura 12: Estimaciones del porcentaje de individuos españoles mayores de 20 años que padecen o padecerán sobrepeso u obesidad 2020-2060. Adaptado de *World Obesity Federation 2022*.

La obesidad aumenta la probabilidad de varias enfermedades y condiciones que están vinculadas a una mayor mortalidad prematura (9,12,104,231,242). El tratamiento de estas afecciones puede suponer una carga adicional para los sistemas sanitarios (1,12). Los pacientes con obesidad acarrear un coste médico un 30 % más alto que aquellos sin obesidad (12,243), por lo que es considerada una prioridad para la salud pública (244), así como uno de los mayores retos a nivel de médico, político e institucional a nivel mundial (1,104,245). Según *Wang YC et al*, se estima que en 2030 los costes sanitarios debidos a patologías relacionadas con la obesidad rondarán los 57,100 millones de euros por año en EE. UU (246).

En España en 2019 el impacto económico del sobrepeso y la obesidad se estimó en 27.600 millones de euros. Este cálculo equivale al 2,1% del Producto Interior Bruto español. Los costes directos y los costes indirectos representaron el 38,9% y el 61,1% del coste total sanitario, respectivamente. Para 2060, se prevé que los impactos económicos aumenten a 58.300 millones de euros, lo que representa duplicar los costos totales derivados del sobrepeso o la obesidad (235).

Estas tendencias estimadas para el año 2030 indican un aumento de hasta 65 millones de nuevos adultos con obesidad en los EE. UU, y 11 millones en el Reino Unido, e indirectamente más de 6 millones de casos adicionales de diabetes, 5,7 a 7,3 millones de casos de enfermedades cardíacas y accidente cerebrovascular con 492.000 a 669.000 casos adicionales de cáncer (246). Esta aproximación supone con ello 26–55 millones de años de vida ajustados por calidad perdidos en el caso de sumar las estimaciones para EE. UU y el Reino Unido (246).

Las proyecciones estiman un aumento de seis veces en el número de adultos con obesidad en 40 años y un aumento en el número de personas con diabetes a 642 millones para 2040 (247), lo que pone en duda si las estrategias utilizadas hasta ahora para la prevención son realmente efectivas (248). La propia OMS, estableció en 2013 un plan acción para la prevención y el control de enfermedades no transmisibles (ENT) entre 2013 y 2020, cuya meta intentaba conseguir disminuir la mortalidad prematura para el 2025 un 25 % , aunque con resultados insuficientes (249).

2. Tratamiento de la Obesidad.

Las estrategias terapéuticas disponibles para el tratamiento de la obesidad suelen seguir un orden escalonado, induciendo la pérdida de peso mediante la restricción energética y la actividad física programada como primeras pautas de tratamiento, y el tratamiento farmacológico o quirúrgico, para casos refractarios o como terapia puente (1,12). De hecho, la pérdida de peso suele ir acompañada de múltiples mejoras cardiometabólicas, como el aumento de la sensibilidad a la insulina y la mejora de los perfiles lipídicos circulantes, la reducción de la presión arterial y de marcadores de inflamación (250,251). Los factores genéticos, fenotípicos y ambientales pueden contribuir a las diferencias interindividuales en la respuesta a las prescripciones de estilo de vida saludable (252), lo que abre la puerta a estrategias de nutrición/medicina personalizada para el tratamiento de la obesidad o la diabetes y la prevención de la ECV basadas en la individualización del paciente mediante marcadores específicos (139,253).

2.1 Cambios en el estilo de vida y peso corporal.

La *"modificación del estilo de vida"* sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la obesidad dada la escasez de intervenciones farmacológicas específicas (12), aunque hay un gran campo en desarrollo con los agonistas del glucagón (254). A los pacientes con obesidad se les aconseja una pérdida de al menos un 10% del peso corporal mediante una combinación de dieta, actividad física y terapia conductual (1,9,12,255). Las pautas dietéticas pueden lograr una pérdida de peso significativa a corto plazo mediante el consumo de dietas con porciones controladas (256). En muchos casos, la modificación del estilo de vida dan como resultado una pérdida drástica de peso corporal, lo que conduce a una reducción significativa del riesgo cardiovascular (257). Los resultados de la revisión sistemática de la Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos de la *American Heart Association/American College of Cardiology/The Obesity Society* (AHA/ACC/TOS) mostraron que las dietas bajas en calorías (800-1800 kcal/día) cuando se combinaron con la modificación del estilo de vida, indujeron pérdidas de peso promedio de 5 a 8 kg en 6 meses, que se mantuvieron en 1 año con asesoramiento continuo sobre el estilo de vida (258).

Dado que las elecciones de alimentos están determinadas principalmente por el entorno de las personas, como son los hábitos familiares y sociales (12), se deben cambiar las políticas

comunitarias para aumentar el diseño y desarrollo de alimentos con bajo contenido de azúcar, grasa y sal, así como disminuir la disponibilidad de alimentos hipercalóricos destinados a los niños (259). Las intervenciones dirigidas a establecer hábitos de vida saludables (por ejemplo educación nutricional, incentivos para una vida saludable, impuesto a la alimento hipercalóricos/procesados,...), y el control de las causas responsables del exceso de peso poblacional (cambios de políticas, reglamentos y leyes, etc.), probablemente tengan un fuerte impacto en la lucha contra el incremento de obesidad (260).

2.2 Tratamiento médico nutricional para la pérdida de peso.

El balance energético se basa en una interacción entre la ingesta y el gasto de energía (261,262). La energía dietética puede derivarse de proteínas, carbohidratos, grasas y etanol (258). El gasto total de energía es la suma de la tasa metabólica en reposo, el efecto termogénico de los alimentos y el gasto de energía relacionado con la actividad física, junto con la termogénesis sin actividad física (263,264). La pérdida de peso está basada en generar un déficit energético, es decir, disminuir la ingesta energética o aumentar el gasto metabólico, razón por la cual la mayoría de las intervenciones dietéticas para la pérdida de peso prescriben alguna forma de balance calórico negativo.

2.2.1 Dieta baja en calorías (LCD).

Las dietas bajas en calorías (LCD, por sus siglas en inglés *Low Calorie Diet*) generalmente se definen por objetivos de consumo de energía de 800 a 1.800 kcal/día (265). Una prescripción común es de 1.200 a 1.500 kcal/día para personas que pesan menos de 115 kg y de 1.500 a 1.800 kcal/día para quienes pesan al menos 115 kg. Alternativamente, se puede prescribir un déficit de energía de 500 a 750 kcal/día según las estimaciones del gasto de energía, teniendo en cuenta el grado de actividad metabólica que presente el paciente (258,266). Las LCD prescriben un perfil equilibrado de nutrientes, similar a las recomendaciones para la población general (es decir, 45 %–65 % de energía proveniente de carbohidratos, 20%–35 % de energía proveniente de grasas [≤ 10 % de grasas saturadas] y 10 %–35 % de energía proveniente de proteínas) (121,267). Las LCD prescritas durante un promedio de 12,7 semanas inducen una pérdida media del 9,7 % del peso inicial en comparación con el 16,1 % de las VLCD (268).

2.2.2 Dieta muy baja en calorías (VLCD).

Las dietas VLCD del inglés “*Very Low Calorie Diet*” prescriben menos de 800 kcal/día manteniendo el objetivo de proporcionar nutrientes esenciales, aunque suelen estar suplementadas con vitaminas y electrolitos (265). Tanto la LCD como la VLCD proporcionan aproximadamente de 70 a 100 g/día de proteína, diseñadas para evitar la pérdida de masa corporal magra (258,269). La Guía para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos de la AHA/ACC/TOS de 2013 sugirió que las VLCD se prescribieran en casos limitados, como en la preparación para una cirugía bariátrica (269). Las VLCD solo deben usarse como parte de una intervención integral en el estilo de vida con la supervisión médica adecuada, debido a las rápidas pérdidas de peso y los posibles efectos secundarios, como por ejemplo: colelitiasis, deshidratación, entre otros (266). Cuando los pacientes alcanzan los objetivos de pérdida de peso establecido, la ingesta de calorías debe aumentarse gradualmente hasta un nivel compatible con su nuevo peso corporal (por ejemplo: aumentar las calorías en 100 kcal/semana hasta que el peso se estabilice). En un reciente metaanálisis de ensayos clínicos, los participantes asignados al azar a LCD perdieron 6,4 kg al año en comparación con los 10,3 kg de los tratados con VLCD (durante una media de 10 semanas), ambos combinados con modificaciones del estilo de vida (268).

2.2.3 Dietas con diferente distribución de macronutrientes.

Las dietas con diferentes composiciones de macronutrientes se pueden prescribir mediante restricción calórica o “*ad libitum*” sin un objetivo calórico específico (bajo la teoría de que la ingesta calórica más baja se logrará mediante la restricción o eliminación de determinados alimentos). Las manipulaciones de macronutrientes más comunes determinan dietas bajas en grasas, bajas en carbohidratos y altas en proteínas (258,270). El proyecto *Diabetes, Obesity and Genes* (DIOGenes), tuvo como objetivo el análisis del efecto de la ingesta de proteínas (alta/baja) y del índice glucémico (alto/bajo), sobre el mantenimiento del peso y prevención de la recuperación del peso perdido, en una población con exceso de peso, tras prescribir una dieta baja en calorías (271–274). Encontrar la proporción óptima de macronutrientes para promover la pérdida de peso es uno de los objetivos de la medicina de precisión y la nutrición personalizada (270,275). Así la adaptación macronutricional y temporal (horarios de comidas) tienen un impacto no sólo en la pérdida de peso, sino que también proporciona beneficios nivel cardiometabólico, como de la sensibilidad insulínica (276), a través de

reducir el apetito/mayor saciedad (277–279) o aumento de la termogénesis, inducida por la proteína (218,278,279).

Los diferentes tipos de estrategias dietéticas, contenido en macronutrientes, tiempos de duración, así como su repercusión en cuanto a la pérdida de peso, quedan reflejadas y resumidas en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Resumen esquemático de diferentes estrategias dietéticas, tiempos de duración y peso perdido.

Tipo de Dieta	Características	Duración	Pérdida de peso
*VLCD	<400 kcal/día	2-4 semanas	1,2-2,0 kg/semana
*LCD	<1200 kcal/día	6-12 meses	0,5-1,5 kg/semana
Alto contenido en proteínas.	Restrictiva.	4-12 semanas	0,5-1,0 kg/semana
Baja cantidad de grasa (alto en *CH).	Restrictiva.	6-10 semanas	0,5-1,0 kg/semana
Baja cantidad de grasa (alto en *CH).	<i>Ad libitum</i>	3-6 meses	0,2-0,3 kg/semana
Alto Contenido en proteínas.	<i>Ad libitum</i>	3-6 meses	0,3-0,4 kg/semana

*VLCD: *Very Low-Calorie Diet*, LCD: *Low Calorie Diet*, CH: *Carbohidratos*.

Adaptado de Martínez JA, et al 2014.

2.2.3.1 Papel del contenido en carbohidratos de la dieta.

Las dietas bajas en carbohidratos (DBC_a) enfatizan la restricción de carbohidratos y su reemplazo con grasas y/o proteínas (258,265,280). Las DBC_a prescriben de 60 a 130 g de carbohidratos por día ($\leq 20\%$ al 45% de la ingesta diaria de energía). Los regímenes muy bajos en carbohidratos recomiendan menos de 60 g de carbohidratos por día (258). En comparación con las dietas bajas en grasa (LFD), las DBC_a produjeron una pérdida de peso de 3,3 a 4,0 kg mayor a los 6 meses (281,282). En una revisión sistemática de enero de 2022 publicada en “*The Cochrane Library*”, describieron que existía una cierta controversia en cuanto a la pérdida de peso entre los ensayos clínicos revisados, al comparar DBC_a con una dieta equilibrada en carbohidratos, obteniéndose que los resultados en cuanto a la pérdida de peso variaron entre 1 y 12 kg para ambas dietas (283).

2.2.3.1.1 Dietas cetogénicas muy bajas en carbohidratos.

Las dietas cetogénicas muy bajas en carbohidratos (VLCKD de su siglas en inglés “*Very Low Calorie Ketogenic Diet*”) son una de las formas más populares de LCD y se acompañan de cetosis (258,265,280). Estos regímenes restringen los carbohidratos a menos de 20 g/día durante la fase 1, que por lo general dura hasta 12 semanas, y luego lo aumentan gradualmente a 80 a 100 g/día (258). Un metaanálisis de seis estudios de VLCKD, reveló

una pérdida de peso media de 10,0kg con un seguimiento medio de 4 semanas, así como una reducción en el colesterol total (-28 mg/dl), triglicéridos (-30 mg/dl) y una reducción en la tensión arterial de ~8 mmHg (283).

2.2.3.1.2 Índice glucémico y fibra en la dieta.

El índice glucémico (IG) es una medida que refleja la capacidad de un alimento para aumentar los niveles de glucosa en sangre, y se determina al comparar el aumento de la glucosa en sangre de ese alimento con uno de referencia (pan blanco o glucosa pura) tras un periodo de ayuno (284). El valor del IG oscila entre 0 y 100, interpretándose un IG bajo como 55 o menos, un IG medio entre 56 y 69 y un IG alto como 70 o más (285). Los alimentos con IG bajo se digieren y absorben más lentamente, provocando un aumento más lento y constante de la glucemia, en cambio los alimentos con un IG alto se digieren y absorben más rápidamente, lo que provoca un aumento más rápido de los niveles de glucosa en sangre (286). El valor IG se ve afectado por el tipo de hidrato de carbono, la fibra, la proteína, la grasa y la forma del alimento, entre otros muchos factores (287). Por ejemplo, el IG de muchas frutas aumenta a medida que maduran o el tiempo de cocción de la pasta también puede influir en su valor IG final, es decir, un tiempo de cocción más largo aumentaría el valor IG (288).

Las dietas de bajo índice glucémico (LGI, de sus siglas en inglés) representan otro enfoque dietético bajo en carbohidratos (258,265,280). La cantidad y el tipo de carbohidratos (por ejemplo: cereales integrales frente a cereales refinados) tienen efectos diferenciales sobre el pico de insulina después de ingesta (258). En comparación con las dietas de control isocalóricas, los LGI produjeron pérdidas de peso similares o superiores (289). Las dietas de alto y bajo índice glucémico dieron como resultado una pérdida de peso similar a los ≥ 6 meses (290). Aunque la evidencia no está clara, generalmente se estima que las LGI suelen tener efectos más favorables sobre la glucosa (291). El ensayo multicéntrico aleatorizado controlado CARMEN (292) tuvo como objetivo estudiar el impacto de una dieta con bajo contenido en grasas y alto en carbohidratos de diferente digestibilidad (simples y complejos) en pacientes con exceso de peso (IMC: $30,4 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$), obteniendo pérdidas de peso medias de 1,7 kg para el grupo de asignado a carbohidratos simples, y de 2,4 kg para los complejos, siendo significativa la pérdida de masa grasa para ambos grupos, respecto a los

valores basales. Según los datos del metaanálisis publicado por *Reynolds et al.* (N=8.300) el papel de la dieta rica en fibra tiene un efecto protector cardiometabólico; en concreto, sobre el control glucémico, los lípidos en sangre, el peso corporal -0,56 kg, (IC del 95 %: -0,98 a -0,13) e inflamación, así como una reducción absoluta de la mortalidad prematura de 14 muertes/1000 participantes (IC del 95 %: 4–19) durante un seguimiento promedio de 8,8 años, al comparar una ingesta diaria de fibra dietética de 35 g con la ingesta promedio de 19 g (293). Un reciente metaanálisis concluyó la relación directa y proporcional del IG con el riesgo de presentar DM2 presentado un RR de 1,32 (IC del 95%: 1,25–1,40) por 10 unidades IG que los pacientes habitualmente consumían (294).

2.2.3.1.3 Carga glucémica (CG) de la dieta.

El concepto de carga glucémica (CG) fue definido por *Salmeron et al.* en 1997 para tener en cuenta la contribución no sólo del tipo de hidratos de carbono (es decir, el índice glucémico), sino también de la cantidad de hidratos de carbono disponibles por ración a la respuesta glucémica global, un valor de CG de 10 o menos se considera bajo, de 11 a 19 se considera medio y de 20 o más se considera alto (295). La CG de un alimento se define como el producto del valor IG del alimento y la cantidad de carbohidratos disponibles en gramos por ración de ese alimento (296). El tamaño de la ración varía en función de factores dietéticos y culturales (288). Por lo tanto, se espera que un alimento con una carga glucémica más alta aumente la respuesta de la glucosa sérica y la insulina por ración en mayor medida que un alimento con una carga glucémica más baja (284). Los alimentos con alto índice glucémico favorecen la hiperglucemia posprandial y la hiperinsulinemia, que conducen al almacenamiento de nutrientes en grasa y al aumento de peso (287), mientras que los alimentos con bajo IG pueden ayudar a controlar el peso al promover la saciedad, regular la secreción postprandial de insulina y mantener la sensibilidad a la insulina (297). Una dieta centrada en una menor carga glucémica y una mayor ingesta de proteínas se ha implicado en la pérdida de peso de las personas obesas o con sobrepeso (284). Según un reciente metaanálisis las dietas bajas en IG/CG muestran una mayor pérdida de peso en adultos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (-0,93 kg; IC del 95 %: -1,73 kg a -0,12 kg), menores niveles de glucosa en ayunas (-1,97 mg/dl; IC del 95 %: -3,76 a 0,19) y mejora de los niveles insulina en ayunas (-0,55 $\mu\text{U/ml}$; IC del 95 %: -0,95 a -0,15; $p = 0,007$), comparación con las dietas con un IG/GL alto (298).

2.2.3.2 Papel del contenido en proteínas en la dieta.

Las dietas ricas en proteínas prescriben $\geq 25\%$ de calorías provenientes de proteínas o $\geq 1,6$ g de proteína por kg de peso corporal (258,265,280). Un mayor contenido de proteínas es típica de las dietas bajas en grasas y carbohidratos (258). El ensayo DIOGENES examinó “*ad libitum*”, dietas ricas en proteínas “*versus*” dietas bajas en proteínas. Tras de un LCD inicial de 8 semanas, en comparación con las dietas bajas en proteínas, los participantes asignados al azar a dietas altas en proteínas recuperaron 0,93 kg menos y 2,8 kg menos de peso a las 26 semanas y al año, respectivamente (273,299). Un metaanálisis de 24 ensayos que compararon los efectos a corto plazo (duración media del ensayo de 12 semanas) de dietas con restricción energética, isocalóricas, altas en proteínas/bajas en grasas, versus dietas con criterio convencionales en proteínas/bajas en grasas encontró diferencias modestas en el peso entre los grupos (-0,79 kg; IC del 95 % = -1,50, -0,08) (300). Por el contrario, una revisión sistemática de 15 ensayos que compararon los efectos a largo plazo (≥ 12 meses) de una dieta baja en grasa combinados con una ingesta alta o baja de proteínas no encontró diferencias en la pérdida de peso entre las dietas (-0,39 kg; IC del 95 % = -1,43, 0,65) (301). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis (302) mostró que las dietas ricas en proteínas (con un porcentaje de energía que oscila entre 18% y 59%) redujeron el peso corporal en 1,6 kg (IC al 95%: 1,2-2.0) en comparación con el grupo control (restricción calórica). Las diferencias interindividuales pueden depender de fenotipos específicos, lo que indica la necesidad de visión más personalizada para la prevención y el tratamiento del sobrepeso/obesidad.

2.2.3.3 Papel del contenido en grasas en la dieta.

Las dietas bajas en grasas (DBG, o LFD por sus siglas en inglés) son una estrategia común para perder peso y generalmente prescriben menos del 30% de las calorías provenientes de grasas (258,265,280). La mayoría de las DBG utilizadas para el tratamiento de la obesidad incluyen restricción calórica (303–305). Los estudios “*Programa de Prevención de la Diabetes*” (DPP) y Look AHEAD, ambos estudios son ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos y de gran tamaño, han demostrado la eficacia de las DBG en la pérdida de peso y mejorar las condiciones comórbidas en comparación con una dieta control (303,306). En comparación con el grupo control, las intervenciones bajas en grasas produjeron una mayor pérdida de peso de 3,2kg. El proyecto NUGENOB “*Nutrient-Gene interactions in human Obesity*” (44), estudio multicéntrico aleatorizado abierto a dos brazos, con una duración de

10 semanas, tuvo como objetivo la comparación de dos dietas con diferente porcentaje de contenido graso (25% vs 40%), en una población con un IMC ≥ 30 kg/m², obteniendo una pérdida de peso media de 6,9 kg (bajo contenido de grasa) y 6,6 kg (alto contenido de grasa). Además, observaron una mejoría en el perfil lipídico en el grupo del 25% de contenido graso, aunque sin encontrar diferencias estadísticas en cuanto a la pérdida de peso.

2.2.4. Micronutrientes dietéticos: obesidad y tratamiento de la pérdida de peso.

La vitamina D está estrechamente relacionada con la exposición solar, la dieta y el metabolismo del calcio (105). La evidencia de estudios observacionales sugiere que patologías asociadas a la RI (obesidad, DM2, ECV, entre otros) se asocian a niveles bajos de vitamina D (226). El calcio (Ca²⁺) es uno de los minerales con implicación potencial en la prevención del exceso de peso, debido a su impacto en el depósito de grasa, el metabolismo de los lípidos y la microbiota (307). Los niveles plasmáticos de magnesio (Mg²⁺) están inversamente asociados con el riesgo de complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad (308).

Por otra parte, niveles bajos de zinc (Zn²⁺) tienen efectos adversos en las funciones fisiológicas y metabólicas de los humanos, especialmente en los procesos fisiopatológicos relacionados con el exceso de peso (309). Se han descrito los efectos del cromo (Cr) en la dieta sobre la homeostasis glucídica, y posibles beneficios cardiometabólicos (310). Las vitaminas A y C son vitaminas con poder antiinflamatorio, cuya suplementación podría ayudar a mejorar los estados clínicos relacionados con la RI y su prevención (311,312). Algunos micronutrientes que se encuentran en estos patrones dietéticos, como la vitamina A, los carotenoides, la vitamina B6, el selenio y el hierro, podrían ser de interés en el manejo de la obesidad al tener propiedades antiinflamatorias y/o funciones antioxidantes (310).

2.2.5 Dietas basadas en formulas y sustitución de comidas.

Una forma de mejorar la simplicidad y la adherencia dietética es usar porciones controladas de alimentos convencionales o sustitutos de comidas, líquidos o en barras que proporcionen nutrientes en cantidades y calorías predeterminadas (258,265,280). Las dietas prescritas de 1000–1500 kcal/día con alimentos controlados en porciones aumentaron las pérdidas de peso iniciales en 2,5–3,0kg a los 3–6 meses, en comparación con la prescripción de una dieta autoseleccionada de alimentos convencionales con el mismo objetivo calórico (303,304). Las

comidas con porciones controladas, en comparación con las dietas autoseleccionadas, continúan produciendo mayores pérdidas de peso entre los 12 y los 18 meses, aunque ambos enfoques se asocian con una recuperación gradual del peso (303,304).

2.2.6 Crononutrición: dietas intermitentes y cronorestringidas.

La crononutrición considera circadianamente los procesos metabólicos involucrados en la nutrición, con el fin de establecer los momentos de la ingesta del paciente ofertados por el ritmo biológico o una necesidad médica concreta (313–315). Este tipo de dietoterapia tiene como objetivo la pérdida de peso y mejora cardiometabólica mediante el ajuste de la ingesta de alimentos a los ritmos biológicos (316,317), ganando cada día más la atención científica y pública. Aunque existe cierta variedad, estas pautas pueden diferenciarse en dos modelos (318):

- a) Alimentación con restricción de tiempo (TRF, de sus siglas en inglés “*Time-restricted feeding*”): consiste en restringir la ingesta de alimentos a períodos de tiempo específicos del día, generalmente entre 8 y 12 horas de ayuno continuado cada día.
- b) Ayuno intermitente (AI): implica ayunar durante 12 horas o más, con ciclos regulares entre periodos de ayuno y de alimentación, el más conocido es el método 16/8, consistiendo en 16 horas de ayuno con 8 horas de alimentación libre.
- c) Ayuno periódico (AP): involucra periodos de ayunos más prolongados (entre 1 y 3 días por semana), seguidos de 4 a 6 días de alimentación normal “*ad libitum*” de a la semana.

Estas modificaciones dietéticas son capaces de reducir e incluso curar diferentes complicaciones clínicas asociadas con un IMC elevado (319), provocando pérdidas de peso de entre 5 a 9 kg, en un periodo entre 7-11 semanas, mejorando la funcionalidad insulínica y niveles glucémicos (320), aunque sus beneficios respecto a los regímenes convencionales parecen depender de características individuales.

2.2.7 Dietas populares, pintorescas, engañosas y mágicas.

A lo largo de los tiempos se han ido desarrollando diversos tipos de dietas con bastante popularidad, aunque frecuentemente con riesgos asociados para la salud y poca base científica que se pueden categorizar a grandes rasgos en los siguientes tipos (265,321): 1) Dietas hipocalóricas desequilibradas como son: la dieta de la Clínica “Mayo”, Dieta “toma la mitad”, Dieta Gourmet, Dieta Cero. 2) Dietas disociativas: Dieta de Hay o Disociada,

Régimen de Shelton, Dieta Hollywood, Dieta de Montignac, Antidieta, etc. 3) Dietas excluyentes: que pueden ser: a) ricas en hidratos de carbono, sin lípidos y proteínas, como la Dieta Dr. Pritikin y la Dieta del Dr. Haas; b) ricas en proteínas y sin hidratos de carbono: Dieta de Scardale, Dieta de los Astronautas, Dieta de Hollywood y la Dieta de la Proteína Líquida; c) ricas en grasa: Dieta de Atkins, Dieta de Lutz, entre muchas otras.

2.3 Actividad física y ejercicio programado.

La actividad física (AF) es cualquier movimiento corporal sostenido que aumente el gasto de energía, como caminar, bailar, nadar, trabajo físico pesado, etc. (322). El ejercicio es una subcategoría de la actividad física que se planifica, tiene un propósito y se repite regularmente para mejorar o mantener la salud y el estado físico (322,323). Los ejercicios se pueden dividir en cuatro tipos principales, aunque estos pueden superponerse incluyendo:

- Ejercicios aeróbicos, diseñados para aumentar la capacidad cardiovascular y respiratoria, como caminar o correr.
- Ejercicios de fuerza (o resistencia), diseñados para aumentar la fuerza muscular, como levantamiento de pesas o ejercicios de resistencia con el peso corporal (por ejemplo: dominadas, flexiones, sentadillas).
- Ejercicios de equilibrio diseñados para mejorar el equilibrio, como caminar de punta a punta o *tai-chi*.
- Ejercicios de movilidad (o flexibilidad) destinados a mantener o mejorar el rango de movimiento alrededor de una articulación o alargar un músculo, como estiramiento o yoga.

La intensidad del ejercicio físico es un factor clave en el beneficio cardiometabólico de los pacientes. Si bien se logran claramente beneficios para la salud significativos con el ejercicio de intensidad moderada, en un estudio de cohortes con un total de 403.681 participantes con una mediana de seguimiento de 10,1 años, la realización de más de un 50 % de actividad física vigorosa de la actividad física diaria total mostró un 17 % menos de mortalidad por todas las causas (HR de 0,83; IC al 95 %, 0,78-0,88), en comparación con aquellos participantes que no realizaban actividad física intensa (324). Además se ha descrito que la AF vigorosa mejora la sensibilidad a la insulina a las 2 semanas de inicio en pacientes con RI con y sin exceso de peso (325), de hecho, este tipo de AF tiene una influencia positiva

sobre los parámetros asociados con el MetS, como la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia, la HTA y la DLP (326). Otro estudio con datos de 11 cohortes en la encuesta de salud de Inglaterra y Escocia (N= 64.913) encontró que la actividad física vigorosa se asoció con una reducción del 16 % mayor en el riesgo de mortalidad por todas las causas, en comparación con la actividad física moderada (327).

La actividad física programada (AFP) junto con la reeducación en los patrones alimenticios, suele ser la primera opción ante un paciente con sobrepeso u obesidad (1,9,12). Aunque las pautas mínimas para la AF aeróbica (150 min/semana de AF moderada o 75 min/semana de AF vigorosa) pueden reducir el riesgo de desarrollar DM2 y enfermedades cardiovasculares, estos niveles son generalmente inadecuados para una pérdida de peso clínicamente significativa o para mantener el peso sin restricción calórica (328,329). Un metaanálisis indicó que la actividad física da lugar a una pérdida de peso de 1-1,5 kg más en 12 meses que con una intervención dietética compatible con un desequilibrio energético (330). Para mantener el peso a largo plazo, pueden ser necesarios entre 60 y 90 minutos de ejercicio al día (1). En el ensayo Look AHEAD, el aumento de la actividad al año no se mantuvo a los 4 años (grupo intervención), y hubo un aumento de peso después del año 1 en el grupo de intervención, aunque se mantuvieron por debajo de su peso inicial durante un seguimiento de 8 años (330). En un programa para la prevención de DM2 a través de la actividad física “*VP Transform for Prediabetes*”, con un total de 1095 voluntarios y un seguimiento de 12 meses, el aumento de la actividad a 90 minutos semanales, redujo un promedio de 4,9 kg (5,5% del basal) (331).

2.4 Estrategias farmacológicas.

Entre los primeros remedios y medicamentos pioneros para la pérdida de peso figuran los catárticos, purgantes y eméticos (294). A finales del siglo XIX y principios del XX, las hormonas tiroideas, el dinitrofenol y las anfetaminas o congéneres, como las aminas simpaticomiméticas (*benzedrina*), los inhibidores tricíclicos de la recaptación de noradrenalina (*mazindol*) y los agentes serotoninérgicos (*fenfluramina*), así como varios laxantes y diuréticos, fueron descartados debido a sus negativos efectos secundarios (332). Posteriormente, las terapias combinadas (*fentermina + fenfluramina*, o *efedrina + cafeína*) se abandonaron debido a consecuencias adversas no deseadas (333). Las investigaciones con

mecanismos que controlan la ingesta de alimentos, como los relacionados con el neuropéptido Y, los agonistas de los receptores de melanocortina o las vías de la leptina/glerina, no han tenido éxito hasta la fecha, e incluyen un inhibidor de la recaptación de multiaminas (*sibutramina*) introducido en la década de 1990 y un antagonista de los receptores cannabinoides (*rimonabant*) que se retiraron del mercado debido al aumento de la incidencia de suicidios y al aumento de eventos cardiovasculares tras su administración, respectivamente (334,335). La tetrahidrolipstatina (*orlistat*), un inhibidor de la lipasa pancreática que fue aprobado por la FDA en 1999. Posteriormente, en 2012, se autorizaron dos moduladores del apetito: la liraglutida, un agente imitador del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), y la lorcaserina, un agonista serotoninérgico (294). Desde 2014, dos moléculas diseñadas inicialmente con fines neurológicos (el bupropión, un antidepresivo, y el topiramato, un antiepiléptico) se prescriben como parte de una terapia dual con naltrexona (un antagonista de los receptores opioides) o fentermina (un simpaticomimético), respectivamente (336).

Actualmente, en el caso de que el intento de bajada de peso fracase mediante modificaciones en el estilo de vida y en el patrón dietético. La farmacoterapia se recomienda a aquellos pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² o un IMC ≥ 27 kg/m² con alguna condición asociada al exceso de peso (337). La FDA (*Food and Drug Administration*) de EE. UU. aprobó nuevos medicamentos de farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad a corto plazo (**Tabla 5**) y desde que se retiró la Lorcaserina, existen las estrategias farmacológicas para uso a largo plazo se basan en cinco fármacos, [Naltrexona-Bupropión (Contrave), Orlistat (Xenical, Alli), Liraglutida (Saxenda) y Phentermine-Topiramate (Qsymia)] y el Gelesis, que es un hidrogel de polimérico con cierto efecto saciante (338–340).

La FDA también aprobó el agonista MC4R-Setmelanotida para su uso en personas con obesidad severa debido a deficiencia de POMC (Porpiomelanocortina), PCSK1 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1) o LEPR (receptor de leptina) a finales de 2020 (341). En junio de 2021, la FDA aprobó la inyección de semaglutida en dosis de 2,4 mg una vez por semana para el control crónico del peso en adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una afección relacionada con el exceso de peso (342). Además, se han identificado 11 componentes diferentes de 54 familias de plantas que tienen potencial contra la obesidad.

Estas familias incluyen Celastraceae, Zingiberaceae, Theaceae, Magnoliaceae y Solanaceae (12,254). Existen otros tipos de terapia farmacológicas como la medicina tradicional china (343), que ofrece soluciones únicas para tratar la obesidad, como la regulación del metabolismo lipídico, mejora del nivel hormonal, la regulación de la microbiota intestinal, y cuya aplicabilidad es frecuentemente motivo de controversia (**Tabla 5**).

2.4.1 Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y su receptor (GLP-1R).

Los GLP-1y GLP-1R, son un grupo de fármacos con efecto incretina³¹ que están siendo una revolución en los pacientes con obesidad y sus complicaciones clínicas asociadas (344,345). Las acciones beneficiosas basadas en la activación del “*eje enteroinsular*” son complejas y tienen múltiples objetivos, involucrando el intestino, cerebro, páncreas e hígado (346). Liraglutide, administrado por vía subcutánea 3 mg/día, es uno de los primeros fármacos de este grupo aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad, con pérdidas de peso de hasta 8,5 kg en períodos de tiempo relativamente cortos (entre 3 a 12 meses) (345). Existen otros ya aprobados como son Lixisenatide, Exenatide y Semaglutide, este último con una versión vía oral (Rybelsus ®) (347,348), llegando a obtener mejoras en el perfil lipídico, glucémico y perdidas 3,75 a 5,3 kg de peso (Semaglutide S.C) frente a las obtenidas mediante dieta y ejercicio o metformina, respectivamente (349). En los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado doble sobre el efecto de GLP-1 sobre el HGNA, con 320 pacientes, en el 40 % de los pacientes de logró resolver el HGNA frente al 17 % en el grupo placebo ($p < 0,001$ para Semaglutide 0,4 mg frente a placebo), sin obtener resultados en pacientes con fibrosis establecida (350,351). Otros nuevos fármacos como Tirzepatida, un agonista de los receptores del polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que se administra por vía subcutánea una vez a la semana, mostrando una pérdida de peso de -16,1 kg (dosis de 5 mg/semana), -22,2 kg (dosis de 10 mg/semana) y de -23,6 kg (dosis de 15 mg/semana) en pacientes con un $IMC \geq 30$ kg/m^2 o $IMC \geq 27$ kg/m^2 junto con complicaciones asociadas (352). Estudios posteriores mostraron la superioridad de Tirzepatida frente a Semaglutide 1mg semanal, objetivando perdidas adicionales de peso de -1,5 kg (5mg/semana), -3,6 kg (10mg/semana), y de -5,5kg (15mg semana) (353).

³¹ Efecto incretina: mayor liberación de insulina por el páncreas cuando el estímulo de glucosa es gastrointestinal, comparado a cuando el estímulo es endovenoso.

Tabla 5: Fármacos aprobados como tratamiento del exceso de peso y complicaciones clínicas asociadas, basada en datos hasta *febrero del 2022*.

Medicamento	Aprobados para		Efecto farmacológico.	
Orlistat (Xenical) Disponible en dosis más bajas sin receta (Alli®)	Adultos y niños a partir de 12 años		Actúa a nivel intestinal inhibiendo la lipasa pancreática, reduciendo la cantidad de grasa que el cuerpo absorbe de los alimentos.	
Liraglutide (Saxenda®) Disponible sólo por inyección S.C.	Adultos		Agonista del receptor 1 similar al glucagón (GLP-1), que disminuye la sensación de hambre o aumenta la sensación de saciedad; reduciendo la ingesta de alimentos. Una dosis más baja, Victoza®, fue aprobada para el tratamiento de la DM2.	
Fentermina-Topiramato (Qsymia®)	Adultos		Actúa a nivel cerebral a través de la liberación de noradrenalina, serotonina y dopamina, disminuyendo el apetito.	
Naltrexona-Bupropión (Contrave®)	Adultos		Actúa a nivel del sistema de recompensa (noradrenalina y dopamina), disminuyendo la sensación de hambre.	
Gelesis (Plenity®)	Adultos		Es un gel que aumentan el volumen y la elasticidad del contenido del estómago y del intestino delgado, contribuyendo a una sensación de saciedad.	
Setmelanotida (Imcivree®)	Adultos y niños a partir de 6 años.		Agonista del MC4R, utilizado en individuos con obesidad severa debido a una deficiencia de POMC, PCSK1, o deficiencia de LEPR. No debe utilizarse para otros tipos de obesidad.	
Otros medicamentos que frenan el apetito: Fentermina (Adipex, Superenza) Benzfetamina (Regimex, Didrex)	Adultos		Actúan a nivel del sistema nervioso central, disminuyendo la sensación de hambre o aumentando la sensación de saciedad.	
Semaglutida (Ozempic ®)	Adultos		Análogo de GLP1, aprobado en junio 2021, con efecto saciante y pérdida de peso.	
Medicamentos en estudio	Indicación	Etapa	Mecanismo de acción	ClinicalTrials.gov ID
Cotadutida	DM2, HGNA	Fase II	Agonistas duales de GLP1/glucagón.	NCT04019561
Tirzepatida	Obesidad, DM2	Fase III	Agonistas duales GIP/GLP1.	NCT04657003
Semaglutide (Rybelsus®)	Obesidad.	Fase III	Agonistas del receptor de GLP1.	NCT03919929
LAPS triple agonista	HGNA	Fase II	Triagonistas GIP/GLP1/glucagón.	NCT04505436

S.C: Subcutánea.

GIP: Gastric Inhibitory Polypeptide/ Polipéptido inhibidor gástrico.

Adaptado de Müller 2022.

2.5 Probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) define los probióticos como "microorganismos vivos que, después de la ingestión en cantidades específicas, ejercen beneficios para la salud del huésped" (354) y los prebióticos como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped conferir un beneficio para la salud" (355). Los resultados de una revisión sistemática indican que los probióticos, basados en la utilización de uno o varios microorganismos, podrían tener un efecto favorable en personas con sobrepeso u obesidad tanto en la pérdida de peso, como en marcadores antropométricos relacionados y manifestaciones clínico-metabólicas (198). En particular *Lactobacillus gasseri* (356–358), que mostraron una disminución en el peso corporal (357), el IMC (356,357), la circunferencia de la cintura (356–358) y las áreas de grasa visceral (356,357) y subcutánea (356) con el uso de probióticos. Diferentes cepas de *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) *L. acidophilus* solas o junto con diferentes cepas de los géneros *Bifidobacterium* (359) o *Lactobacillus* (360), mostraron efectos en la reducción ponderal incluso cuando los participantes no se sometieron a restricción energética, durante un período de intervención ≥ 8 semanas. Los diferentes mecanismos por los cuales los probióticos, pueden tener efectos cardiometabólicos incluyen (198): a) disminución de la inflamación inducida por LPS³² al reducir la traslocación bacteriana, b) mejora en la sensibilidad a la insulina, c) aumento de la secreción de leptina, péptido análogo de glucagón-1 y polipéptido pancreático, que en conjunto provocan un aumento de la saciedad. En este contexto, el trasplante de microbiota fetal (TMF), está cobrando interés como posible tratamiento de la obesidad (361). En los pacientes con exceso de peso existe un desequilibrio en la microbiota, en comparación con los pacientes con peso normal, lo que sugiere que la microbiota puede contribuir a la pérdida y el mantenimiento del peso (96,98,361). En este contexto, *Vrieze et al.* demostraron que en hombres adultos obesos y diabéticos tras el TMF de donantes con peso normal, recobraron la diversidad microbiana y mejorando así la sensibilidad a la insulina (362). Aunque el TMF está aún en investigación, puede llegar a ser una alternativa válida como parte de la estrategia terapéutica de la obesidad (363).

³² LPS: Lipopolisacáridos.

2.6 Terapia cognitivo-conductual y educación nutricional.

La terapia cognitiva conductual (TCC) es una forma de psicoterapia que ha demostrado ser eficaz para una variedad de afecciones, entre ellas la obesidad (255). La modificación del comportamiento ha jugado un importante papel dentro de los programas de pérdida de peso durante más de un cuarto de siglo (364–368). Un metaanálisis mostró una pérdida de peso media de 3,01 kg (IC del 95%: 4,02-2,01) con los cambios conductuales (369). La modificación de la conducta ayuda a los pacientes a comprender y controlar su comportamiento alimentario (370), desde los desencadenantes que lo inician hasta el lugar, la velocidad y el tipo de comida que ingieren, pasando por las consecuencias de la misma y las recompensas que pueden modificarla (371). También está orientada a desarrollar estrategias para ayudar a las personas a desarrollar un comportamiento asertivo, aprender técnicas cognitivas para manejar sus discusiones internas y formas de afrontar el estrés. La innovación más reciente en el uso de las intervenciones sobre el estilo de vida es la aplicación de herramientas “*online*” como la retroalimentación automática por email, el asesoramiento por correo electrónico y la terapia conductual (372).

2.7 Cirugía de la obesidad.

En las personas con obesidad que no obtienen una pérdida de peso significativa mediante modificaciones en el estilo de vida o farmacoterapia, la cirugía puede ser una opción (1,12). En términos quirúrgicos recibe el nombre de cirugía bariátrica y en términos endocrinológicos cirugía metabólica, donde las indicaciones generales son un IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con complicaciones metabólicas asociadas (DM2, HTA, MetS, etc.) (12,337). Dentro de las técnicas del tratamiento quirúrgico de la obesidad destacan (373):

- Restrictivas, con el objetivo de disminuir el tamaño del estómago, que conduce a un aumento de la saciedad. Las modalidades más empleadas son la banda gástrica ajustable y la gastrectomía tubular. Esta última hoy en día se ha convertido en la “*Gold standard*” (374).
- Malabsortivas, basadas en la disminución de la longitud de intestino, por la que se pasan los alimentos; impidiendo su absorción. Dentro de este tipo de técnicas, la más utilizada es el bypass³³ yeyunoileal.

³³ Bypass: Desviación que se realiza para salvar una obstrucción en un conducto anatómico.

- Mixtas, que son una combinación entre las dos modalidades, restrictivas y malabsortivas, siendo el bypass gástrico la principal técnica quirúrgica.

Los beneficios de la cirugía bariátrica o “*metabólica*” van más allá de la pérdida de peso, ya que mejoran los perfiles metabólicos de las personas con exceso de peso (375), reduciendo la inflamación crónica relacionada con la obesidad, equilibrando la microbiota intestinal (376) y aumentando la sensibilidad a la insulina, pudiendo llegar a la remisión a largo plazo de la DM2 (377–379). Este tipo de procedimiento no está libre de riesgos como por ejemplo déficit en vitaminas, alteraciones estéticas (exceso de piel; 75-80%) e incluso la muerte intraoperatoria, por lo que debe llevarse a cabo una valoración individualizada de la relación riesgo-beneficio (1,9,12,373). El exceso de piel postcirugía, un reciente metaanálisis con un tamaño muestral de 2307 concluyó que para los pacientes con IMC medio prequirúrgico $46,4 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$, se obtuvo disminución en el IMC de 3 kg/m^2 puntos, y un aumento en el porcentaje de pérdida de peso total del 6% a largo plazo, al comparar los pacientes tratados mediante cirugía bariátrica, con aquellos a los que además se les realizó una retirada del exceso de piel (380).

3. Medicina personalizada de precisión.

La medicina basada en la evidencia considera la práctica clínica individualizada, es decir la valoración de la historia clínica, junto con la interpretación de las determinaciones metabólicas disponibles de cada paciente (381). La medicina de precisión consiste en el estudio y conocimiento profundo del fenotipo y genotipo apoyados en los conocimientos proporcionados por innovaciones tecnológicas y ómicas, junto con la historia clínica y determinaciones bioquímicas clásicas que permiten caracterizar y, con ello, tratar íntegramente las necesidades específicas de cada paciente (382,383). La medicina de precisión tiene cinco objetivos: personalizar la atención, predecir la progresión de la enfermedad, predecir el éxito terapéutico, prevenir la progresión de la enfermedad y lograr una adecuada adherencia a la terapia. La medicina personalizada defiende la idea de la existencia de que cada individuo posee características intrínsecas únicas que se diferencian por matices a nivel genómico y metagenómico (382). En este sentido la aplicación de los progresos tecnológicos basados en el conocimiento de datos “*Big data*” y “*machine learning*”, biomarcadores, genómica, epigenómica, metabólica, entre otras, están

haciendo posible poder llevar a cabo una medicina personalizada de “*precisión*”, con el exhaustivo conocimiento de los procesos diagnósticos, junto con tratamientos y medidas preventivas adaptadas a las necesidades específicas de cada paciente (382,384).

La obesidad es una enfermedad multifactorial (9,12), con una respuesta de pérdida de peso variable dependiendo del enfoque de tratamiento (385,386). La medicina de precisión supone un nuevo paradigma para mejorar la clasificación de la obesidad, con el objetivo final de maximizar la eficacia, la eficiencia, la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento (387). El paradigma de la medicina de precisión no es nuevo, pero la revolución de las tecnologías de perfiles ómicos, los datos disponibles de los registros médicos electrónicos y la implementación de sistemas de clasificación alternativos pueden permitir modelos más precisos para alcanzar el objetivo final (387). La iniciativa de los Institutos Nacionales de la Salud titulada *Accumulating Data to Optimally Predict Obesity Treatment (ADOPT) Core Measures Project* tiene como objetivo desarrollar un modelo integrado para los dominios biológico, ambiental, conductual y psicosocial para comprender la variabilidad individual en el tratamiento de la obesidad (388).

3.1 Nutrición estratificada, personalizada y de precisión.

La nutrición estratificada agrupa a individuos/poblaciones con características similares y brinda intervenciones nutricionales compartidas por el grupo (275). Por otro lado, la nutrición personalizada va un paso adelante, realizando un asesoramiento nutricional adecuado de cada individuo, teniendo en cuenta las características fenotípicas y genotípicas endógenas (nutrigenómica, metagenómica y metabolómica), y ambientales del paciente, obteniendo una mayor eficacia en la prevención de enfermedades crónicas (389).

La nutrición de precisión depende de la integración de los datos genéticos y epigenéticos con la información fenotípica del individuo (características clínicas/conductuales familiares y personales, información sobre la alimentación perinatal, factores ambientales, entre otros.), llegando a tener una comprensión objetiva y cuantitativa suficiente sobre las complejas relaciones entre un individuo, su consumo de alimentos y su fenotipo (incluida la salud) para ofrecer una intervención/asesoramiento nutricional personalizado apoyada en “ómicas” (374).

Las bases conceptuales de la nutrición personalizada defienden la idea de la individualización de los consejos, productos o servicios nutricionales, pudiendo establecerse en base a (275):

- Evidencia biológica de respuestas diferenciales a alimentos/nutrientes dependientes de características genotípicas o fenotípicas.
- Análisis del comportamiento actual, preferencias, barreras y objetivos y posterior ejecución de intervenciones, que motiven y permitan a cada persona realizar los cambios adecuados en su patrón alimentario.

La personalización nutricional del individuo, con el fin de definir y caracterizar fenotípicamente las necesidades del paciente, se apoya en las diferentes tecnologías “*omicas*”, las cuales se pueden dividir en (275,390):

- La nutrigenética, que estudia los efectos de las variaciones genéticas en la interacción entre la dieta y la salud, como es el caso del manejo de errores congénitos del metabolismo como la fenilcetonuria, donde se puede lograr una “*nutrición de precisión*” utilizando información sobre una sola característica, es decir, el genotipo (**Figura 14**).
- La nutrigenómica, que es un aspecto de la nutrición personalizada que estudia la expresión genética en respuesta a un estímulo metabólico, por ejemplo, la secreción de insulina ante niveles elevados de glucosa en sangre mediante la síntesis de mRNA (**Figura 14**).
- La epigenómica, que es una rama de la genómica que se ocupa de los cambios epigenéticos (acetilación, metilación, modificación de histonas, cambios en el microARN) que modifican la expresión y función del material genético de un organismo.
- La metabolómica, que constituye el estudio y análisis científico de los metabolitos (generalmente restringidos a moléculas pequeñas, es decir, <900 daltons) producidos por una célula, tejido u organismo, que son indicadores de procesos metabólicos.
- La metagenómica, que comprende el estudio del microbioma, la totalidad de los microbios en entornos específicos (es decir, el intestino humano) con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.

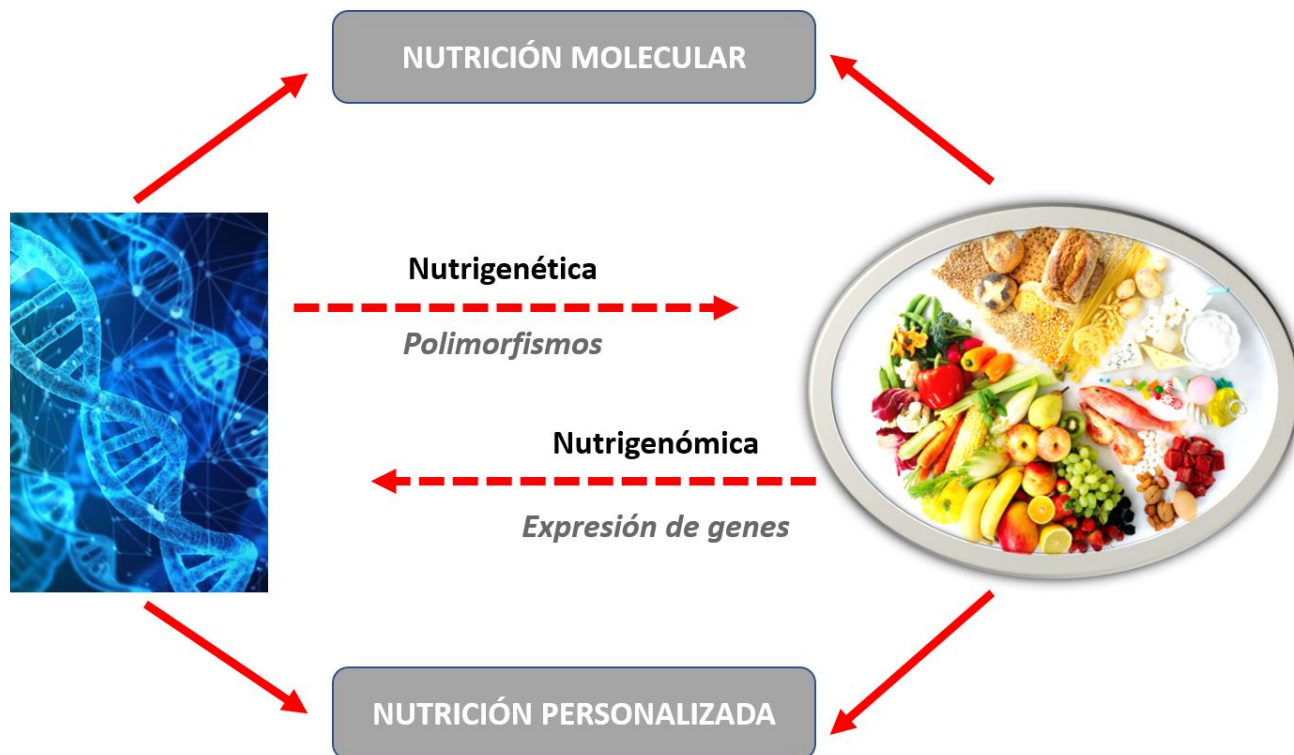


Figura 14: Representación gráfica de la integración entre la nutrición molecular y la nutrición personalizada.

Basada en libro: *Plan DIOGENES para el control del peso* JA Martínez et al. (2013)

A medida que se progresa desde una nutrición más generalista, a una nutrición poblacional, individualizada y personalizada de precisión, se hacen necesarias una mayor recopilación de las características y variables del individuo, así como su interpretación e interrelación (**Figura 13**). Por ejemplo, la estratificación puede llevarse a cabo utilizando una o varias variables, como la edad, el género o el estado de salud. La nutrición de precisión es necesaria dada la complejidad de las relaciones entre la dieta individual y el fenotipo. Por tanto, sería necesario desplegar una amplia gama de dimensiones/características, incluyendo enfoques de "Big data". La nutrición de precisión tiene presente las características únicas de cada paciente como la genética, el metabolismo, los hábitos de estimo de vida, entre otros (275).



Figura 13: Esquema representativo de los diferentes tipos de nutrición desde una nutrición general a una nutrición personalizada de precisión.

Además, en los pacientes con obesidad se enfoca en adaptar e individualizar las recomendaciones nutricionales necesarias para cada “*fenotipo*” o “*cluster*” al que pertenezca el paciente (364,391), optimizando así la pérdida de peso, la adherencia terapéutica, minimizando el efecto rebote y promoviendo su sostenibilidad a largo plazo (385). Individualizan las ingestas calóricas, los macronutrientes y los patrones de alimentación para maximizar la eficacia y la adherencia nutricional (392–394).

3.2 Biomarcadores de predicción y prescripción personalizada.

El grupo de trabajo “*Biomarkers, Endpoints, and other Tools*” (BEST), avalado por la FDA, define un biomarcador como un valor o característica definida que mide o indica un proceso biológico normal, patológico o de respuesta a una exposición o intervención (395). Las características de un buen biomarcador son: sencillez a la interpretación, coste-efectividad, correctamente validado en diferentes poblaciones, reproducibilidad, con sensibilidad y especificidad por el proceso biológico correspondiente (374).

Existen numerosos biomarcadores con gran variedad de aplicaciones (diagnóstica, pronóstica, predictivas,...) (396). Los diferentes tipos de muestra pueden ser: a) Sangre: para mediciones bioquímicas y metabólicas (TG, glucosa, HBA1c, etc.), recuento celular, análisis inmunológicos, etc. b) Orina: donde medir parámetros de función renal (creatinina). c) Salivales: como la medición de cortisol. d) En Heces: como la medición de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer de colon o medición de déficits enzimáticos. e) Tejido adiposo: como caracterizar anatomopatológicamente el tipo de grasa corporal. f) En Cabello, como la medición de ciertos tipos de drogas. g) Físicos, como la presión arterial o la frecuencia cardíaca. h) Radiológicos o nucleares. i) genéticos. j) microbiológicos, entre otros (374).

El desarrollo de estos marcadores, aunados a los avances de la bioquímica y biología molecular, está creando un mayor precisión en el diagnóstico y correcta clasificación de la obesidad (27,397). Se dispone de escalas diseñadas y validadas que permiten cuantificar el riesgo de enfermedad y mortalidad asociado a la obesidad, como el Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton (EOSS), logran categorizar a los pacientes obesos en relación con la presencia de complicaciones metabólicas (398). Así mismo, se han descrito

marcadores con capacidad para reflejar la composición corporal de los pacientes con obesidad, como la DEXA/DXA, así como índices o variables bioquímicas que son útiles como predictores de ENT, como la HBA1c, TG, HDL-c, la relación TG / HDL-c, el índice TyG, entre otros (126,399). Estas herramientas son útiles a la hora de establecer la correcta clasificación y caracterización del fenotipo corporal, orientando así a un preciso tratamiento personalizado en los pacientes con exceso de peso (270,398,400,401).

3.3 Marcadores lipídicos y de resistencia a la insulina: Índice Triglicéridos-Glucosa (TyG).

Una gran variedad de determinaciones basales obtenidas a partir de una analítica sanguínea han sido propuestas como marcadoras o predictoras de ciertas condiciones clínicas, procesos patológicos o enfermedades (396). El índice aterogénico o la relación TG/HDL-c y el índice TyG han surgido como marcador o predictores de ECV (402), así como el colesterol LDL-c (403–405). La resistencia a la insulina (RI) se define como la incapacidad de esta hormona para desempeñar adecuadamente sus funciones biológicas, cursando con hiperinsulinismo, que es estimada en la práctica clínica mediante el índice HOMA-IR (121), a pesar de que la prueba de referencia es el clamp hiperinsulinémico-euglucémico (1,12,111,116). En los últimos años ha ido creciendo el desarrollo de nuevos biomarcadores de RI, como el HOMA- β , el índice QUICKI o el índice de Mcai, entre otros (116,122).

El Índice Triglicéridos-Glucosa fue propuesto por *Simental-Medina et al.* en 2008 como marcador subrogado³⁴ de resistencia a la insulina (123), siendo reformulado en 2010 (124), y cuyo cálculo deriva de los niveles de glucosa y TG plasmáticos en ayunas, basándose en la siguiente fórmula: $\text{Ln} [\text{triglicéridos en ayunas (mg/dL)} \times \text{glucemia en ayunas (mg/dL)} / 2]$ (123,124). La precisión diagnóstica del índice TyG en la identificación de IR basado en el índice HOMA-IR como prueba de referencia ha sido probada en varios estudios, diferentes enfermedades y etnias, por lo que se ha convertido en una opción atractiva debido a la alta disponibilidad y bajo costo de las determinaciones bioquímicas necesarios para su cálculo (123,124).

³⁴ Marcador subrogado: Parámetro analítico definitorio de un diagnóstico o situación clínica.

En efecto, diferentes estudios han demostrado la utilidad del índice TyG en otros tipos de procesos o patologías como DM2 (127), HTA (126), aterosclerosis (128,129), el síndrome metabólico (130,131), ECV (132,133), diabetes gestacional (406,407), entre otras comorbilidades relacionadas con la RI. En este contexto el índice TyG ha tenido una buena rentabilidad en la predicción y diagnóstico de patologías relacionadas con la RI en Europa (408), África (203), Asia (409,410), América (411) y Sudamérica (131,412).

Vistas las valiosas utilidades del índice TyG, numerosos investigadores han ido desarrollando variaciones del mismo con el fin de aumentar aún más su precisión, como es el caso de un estudio español publicado por *De Cuevillas et al*, donde observaron que existía una asociación significativa entre el TyG-WC (*Triglyceride Glucose-Waist Circumference*) y DM2, dislipemia, HTA y MetS (413). Otro estudio reciente con una cohorte de población china (N=116.661), demostró la asociación causal entre el IMC-TyG y la DM2, centrándose en la utilidad de este índice, ya que es sencillo, económico y fiable en la práctica médica para proporcionar una detección precoz y establecer medidas preventivas tempranas frente a la obesidad (125), siendo de gran valor en el campo de la medicina personalizada y de precisión en entornos clínicos primarios.

Posteriormente, la utilidad del índice TyG en la práctica clínica como marcador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica fue avalada por los resultados de un gran estudio de cohorte observacional retrospectivo de 55.593.134 sujetos de 40 años o más incluidos en la Base de Datos Nacional de Información Sanitaria de Corea del Sur, en el que los valores más altos de este índice se relacionaron con un mayor riesgo de complicaciones importantes de la aterosclerosis (414). Por otra parte, un estudio brasileño (N=2.330), subrayó que este parámetro se relaciona positivamente con una mayor tasa de ECV sintomática y con factores de riesgo metabólico (415). También, datos de *Wang et al*, demostraron que en comparación con el HOMA-IR, el índice TyG se asocia de forma independiente y más fuerte a complicaciones vasculares en pacientes con DM2 (415).

El índice TyG no necesita la determinación de la insulina para su estimación o cálculo, lo que lo hace más económico, a partir de una única muestra obteniendo accesibilidad (por ejemplo, para estudios clínicos y epidemiológicos) y en términos de aplicabilidad, la glucosa y los TG son pruebas bioquímicas que se realizan de forma rutinaria en el ámbito de la

atención primaria (416). El índice TyG es un sustituto interesante para la detección de la RI, pudiendo llegar a tener un gran valor en el campo de la medicina personalizada y nutrición de precisión.

**OBJETIVOS OMS/WHO 2030 Y JUSTIFICACIÓN DE LA
INVESTIGACIÓN**

OBJETIVOS OMS/WHO 2030.

Los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) de la OMS para el año 2030 son una llamada a la acción a todos los países para erradicar la pobreza y proteger el planeta, así como garantizar la paz y la prosperidad. Estos objetivos se interrelacionan entre sí e incorporan los desafíos globales a los que nos enfrentamos día a día, como la pobreza, mejora en la salud y bienestar global, lucha contra la desigualdad y justicia, entre otros. El presente estudio ha sido desarrollado en consonancia con los ODS, en relación con el gran compromiso de nuestra facultad con estos ODS acerca de los cuales, desde el inicio, nos han ido formando y concienciando. Estos ODS los podemos dividir en los siguientes puntos:

- En primer lugar, el desarrollo en salud y bienestar global; la obesidad es un síndrome de carácter crónico que afecta a más de mil millones de personas a nivel mundial, asociado a una mayor proporción de muerte prematura. Por esta razón, el desarrollo de biomarcadores que faciliten el correcto fenotipado de los pacientes con exceso de peso, proporcionarán una mejora en el tratamiento personalizado de los mismos, mejorando así su salud y bienestar.
- En segundo lugar, la eficiencia socioeconómica; ya han sido descritos métodos útiles para la correcta caracterización de los pacientes con obesidad, aunque uno de los problemas presentes y que debemos tener en cuenta es su alto coste y difícil accesibilidad. En este contexto, el índice TyG “*abre la puerta*” a la posibilidad de establecer estrategias médicas nutricionales de precisión en los pacientes con exceso de peso para su altura, de una manera rápida, eficiente, fiable y económica, pudiendo ser estimado con una simple analítica de rutina.
- En tercer lugar, innovación e infraestructura; la apuesta en el campo del desarrollo parámetros fiables desde determinaciones económicas, fáciles de realizar y de baja invasividad para el paciente son uno de los puntos fuertes en donde el desarrollo I+D+I (*Investigación, Desarrollo e Innovación*) de este campo tienen en cuenta. El índice TyG ha sido propuesto como un marcador subrogado de la resistencia a la insulina, caracterizándose por su bajo coste, buena accesibilidad técnica y fácil interpretación, en comparación con otras técnicas vigentes.
- De manera indirecta, la correcta orientación terapéutica de los pacientes con obesidad de manera precoz tiene un impacto a dos niveles:

- A nivel social, debido a que el establecimiento de medidas preventivas y/o terapéuticas precoces hacen posible que los pacientes a riesgo puedan disminuir la probabilidad de desarrollo de complicaciones relacionadas con la obesidad, mejorando así su calidad y esperanza de vida.
- A nivel de medioambiente, las estrategias preventivas y/o terapéuticas implicarían una menor utilización de recurso sociosanitarios, como una reducción en el consumo de medicamentos y estancia hospitalaria, disminuyendo así la contaminación secundaria a estos procesos.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El exceso de peso en la actualidad afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo (2), con una tendencia exponencialmente creciente en las tasas de prevalencia de la acumulación desproporcionada de tejido adiposo (1,235). Las causas pueden ser conductuales, incluyendo el sedentarismo y cambios en los patrones alimentarios, así como asociados a factores genéticos y metagenómicos, que también contribuyen a esta situación (1,6). El exceso de peso predispone a enfermedades como DM2, HTA, HGNA, MetS, con consecuencias sobre la ECV que conllevan una menor esperanza de vida (1,12). De hecho, la ECV representó más del 50% de las muertes en 2019 y se considera la principal causa de años de vida ajustados por discapacidad en todo el mundo (147). Las estrategias de prevención de la obesidad no están siendo plenamente eficaces (248), por lo que se ha convertido en uno de los mayores retos para la medicina y la salud pública (1,6). La OMS estableció en 2013 un plan de acción para la prevención y el control de ENT 2013-2020, teniendo como objetivo disminuir la mortalidad prematura hasta un 25% para el 2025 (249).

Cada vez más se hace evidente que la atención debe centrarse en la caracterización individualizada del paciente con obesidad, con el objetivo de llegar a una intervención nutricional de precisión (253,394,417). La evidencia científica ha demostrado que la obesidad y sus comorbilidades son evitables si se adoptan estrategias de prevención y terapéuticas precozmente (418). La obesidad puede acompañarse de diferentes fenotipos clínicos (218,391). En este contexto, la prescripción nutricional personalizada representa un posible enfoque tanto para la prevención como para el tratamiento del exceso de peso (253,394,417). El adelgazamiento de peso tiene una multitud de beneficios cardiometabólicos (250,251). El primer escalón terapéutico está basado en disminuir el aporte energético (dietas) y aumentar el gasto metabólico (ejercicio) (1,9,12). En este contexto, existen diferentes tipos de dietas, con una variabilidad en la distribución de macronutrientes (1,44,253,419), donde las dietas moderadamente altas en proteínas y bajo índice glucémico, parecen regular la saciedad del paciente, mejorar el perfil homeostático de la glucosa y además inducir la termogénesis, pudiendo conseguir con ello un mejor control del peso, mejora cardiometabólica y prevenir la recuperación del peso adelgazado o “*efecto rebote*” (273,420,421). La normalización del peso corporal para la altura del paciente no sólo

produce beneficios a nivel analítico o ponderal, sino también una mejora psicosocial, aumentando con ello, el nivel de calidad de vida y bienestar y disminuyendo los posibles futuros años de vida ajustados por discapacidad (422–424).

La integración y diseño de biomarcadores capaces de caracterizar el metabolismo, así como las necesidades dietéticas y/o farmacológicas de cada paciente, son el futuro de la atención personalizada y nutrición de precisión. Hay marcadores subrogados de adiposidad de los pacientes obesos, como la DEXA/DXA de alto coste económico y tecnológico. Mientras que otros índices o parámetros bioquímicos se utilizan como predictores de ENT, como es la HBA1c, los TG, el HDL-c, la relación TG / HDL-c, el índice TyG, entre otros (126,399), por su bajo coste, fácil interpretación y gran accesibilidad en laboratorios rutinarios. El TyG es un índice, descrito recientemente como marcador de resistencia a la insulina (123,124), que ha demostrado una alta correlación patologías relacionadas con la obesidad cómo son: la HTA (126), DM2 (127), ECV (132,133), aterosclerosis (128,129) y el síndrome metabólico (130,131), entre otros. Además, se trata de un índice práctico, de fácil interpretación, bajo coste económico (125). Por todo ello, se propuso como objetivo de este trabajo el estudio de este índice como marcador de utilidad en la caracterización metabólica y nutricional de pacientes con obesidad, así como su sensibilidad ante dietas con diferente distribución de macronutrientes, con fine de medicina de precisión y su relación con RI, adiposidad y sensibilidad al cambio de peso.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

HIPÓTESIS

El tratamiento individualizado de la obesidad es una necesidad evidente, así como la caracterización personalizada de sus manifestaciones y comorbilidades asociadas. El índice triglicérido-glucosa está siendo considerado como un biomarcador de resistencia a la insulina, por lo que se ha formulado la hipótesis de que está relacionado con la composición corporal y el panículo adiposo. Además, este índice podría permitir individualizar la predicción de respuesta de reducción de peso y grasa corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad tratados con dieta de restricción calórica y, por tanto, personalizar el pronóstico terapéutico. Finalmente, el índice TyG puede resultar un marcador de precisión útil en base a un programa de tratamiento médico nutricional con diferente distribución de macronutrientes, para estimar no sólo la pérdida de peso, sino los beneficios metabólicos asociados.

OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es estudiar la relación del índice triglicérido-glucosa como marcador de RI y de adiposidad. Así como predictor de la pérdida de peso y grasa corporal, en pacientes con sobrepeso u obesidad dentro de un programa dietético con un primer periodo de dieta hipocalórica. Y un segundo periodo en el que se estudiará la influencia de cinco dietas de diferente distribución de macronutrientes la RI estimada mediante el índice TyG. El papel del índice TyG se desarrolla en los siguientes objetivos específicos.

Objetivos específicos

- 1- Análisis del índice triglicérido-glucosa como marcador de la resistencia a la insulina y diagnóstico de síndrome metabólico, en una población con obesidad.
- 2- Caracterización del índice TyG como marcador de la composición corporal, en una población con exceso de peso.
- 3- Estudio del índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD).
- 4- Examen de la utilidad del índice triglicérido-glucosa con fines predictivos para facilitar la personalización de la estrategia dietética en pacientes con sobrepeso u

obesidad, a través de prescripciones dietéticas con diferente distribución de macronutrientes.

- 5- Evaluación del índice TyG como marcador de mantenimiento de peso y sensibilidad a cambios en la composición corporal, dentro de un programa dietético combinando carbohidratos con distinto índice glucémico y diferente contenido en proteínas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

1. DISEÑO DEL PROYECTO.

El estudio nutricional de este proyecto se ha basado en un ensayo multicéntrico y paneuropeo de intervención dietética controlada y aleatorizada (271–274), cuyo diseño se puede consultar en www.diogenes-eu.org/ (**Figura 15**). La finalidad principal del ensayo de intervención DIOGenes (Diabetes, Obesity and Genes) fue analizar el efecto de la ingesta de proteínas (alta/baja) y del índice glucémico (alto/bajo), a través de cinco dietas, siguiendo un diseño factorial 2x2 con un control de referencia, sobre el mantenimiento y prevención de la recuperación de peso. El protocolo incluía en primer lugar una pérdida de al menos el 8% del peso basal inducida por una dieta restricción calórica en adultos con sobrepeso u obesidad, así como analizar los beneficios sobre los factores de riesgo cardiometabólico asociados al control del peso (271–273).

La muestra inicial enroló un total 1209 participantes, que fueron reclutados entre enero de 2006 y agosto de 2007, con una edad comprendida entre los 18 y los 65 años, y valores de IMC basales entre 27 y 45 kg/m². Los centros de referencia que participaron en el proyecto DIOGenes estaban situados en Dinamarca, Alemania, los Países Bajos, el Reino Unido, Grecia (Creta), Bulgaria, República Checa y España. El ensayo DIOGenes se registró en clinicaltrials.gov como NCT00390637.

Los procedimientos de investigación seguidos en el proyecto DIOGenes se ajustaron a la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por los Comités de Ética locales de todos los países participantes. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices vigentes de Buenas Prácticas Clínicas (274). El protocolo incluyó el consentimiento informado por escrito de cada participante reclutado en este estudio (274). El proyecto DIOGenes contó con el apoyo de un contrato del Sexto Programa Marco de la Comisión Europea (Ref: FP6-2005-513946).

1.1 Intervención Nutricional.

El consorcio DIOGenes abarcó un programa de intervención nutricional con una duración de 34 semanas, que estuvo dividido en dos periodos (**Figura 16**). Al inicio del proceso de selección un total de 1209 participantes fueron reclutados. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, 938 participantes fueron incluidos en el primer periodo, de los cuales

744 participaron incluidos en el periodo 1 tras aplicar los correspondientes criterios de exclusión de periodo (Figura 15).

En el periodo 1, a todos los voluntarios se les prescribió una intervención con una dieta baja en calorías (LCD), de 800-880 kcal/día Modifast® (Nutrition et Santé, Francia) durante 8 semanas, cuyo objetivo fue la inducción de una pérdida de peso de al menos el 8%. Sólo aquellos participantes que lograron perder al menos un 8% de su peso corporal basal, fueron incluidos en el siguiente periodo, con un total de 259 hombres y 485 mujeres (Figura 17).

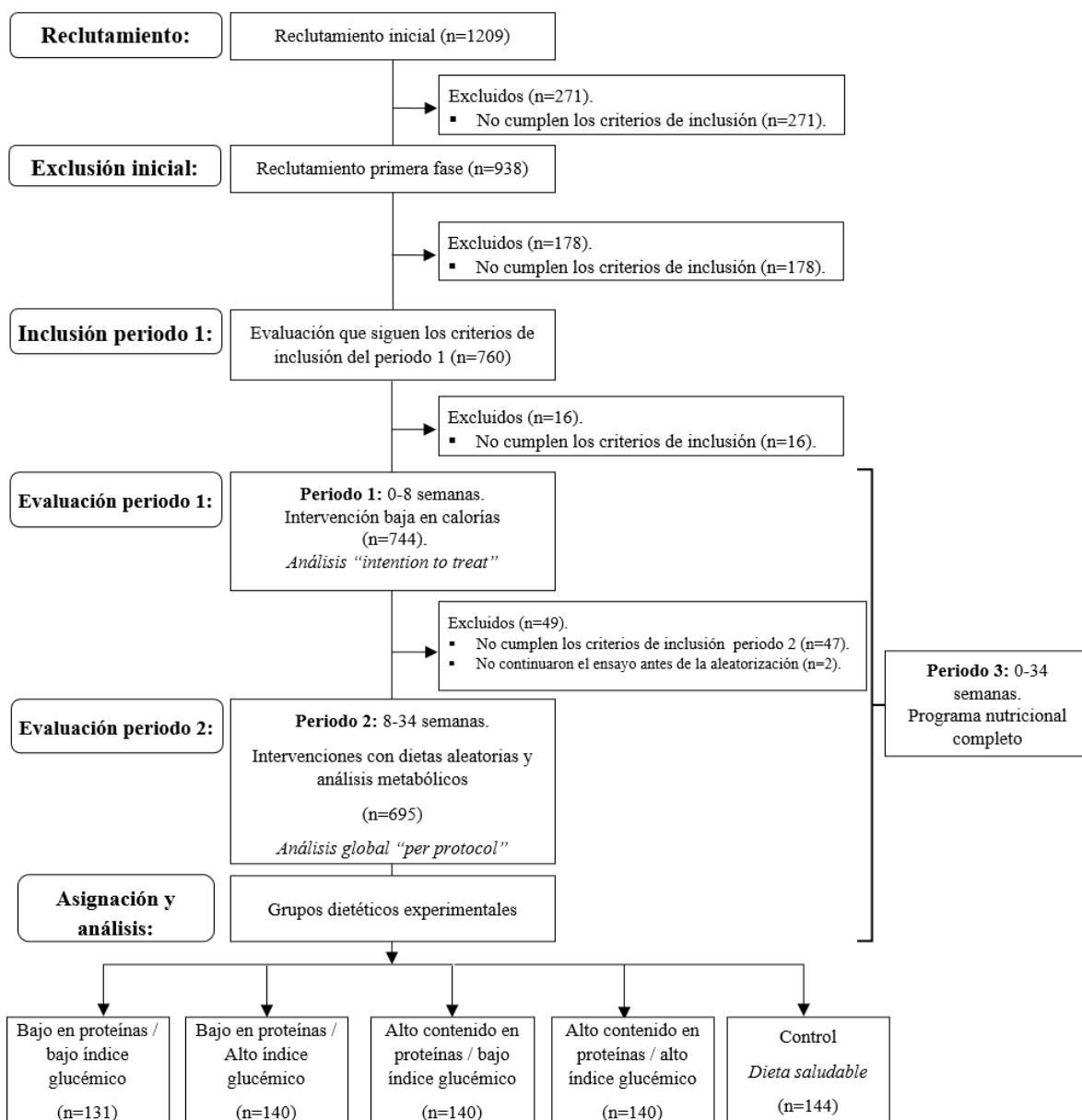


Figura 15: Gráfico de flujo correspondiente al programa nutricional del estudio DIOGenes. *Modificado y adaptado a este estudio (Larsen et al 2010).*

En el periodo 2, los voluntarios fueron asignados aleatoriamente siguiendo la distribución de azar propuesta por el centro danés, a una de las cinco dietas de intervención para el mantenimiento del peso, siguiendo un diseño factorial 2x2, junto con una dieta control de referencia. Las dietas consistieron en diferentes distribuciones de macronutrientes enfocadas en el contenido proteico (alto/bajo) y el índice glucémico (alto/bajo), junto con la mencionada dieta control, durante 26 semanas, quedando representadas en esquema adjunto (**Figura 18**).

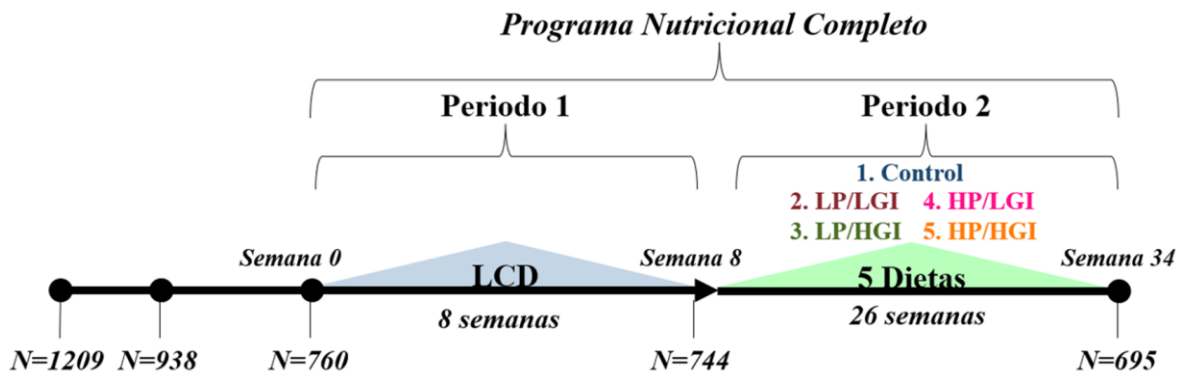


Figura 16: Representación esquemática de la intervención nutricional del proyecto DIOGenes. Periodo 1: corresponde a aquellos pacientes seleccionados basados en los criterios de inclusión. En este periodo los participantes fueron intervenidos con una dieta baja en calorías (LCD) durante 8 semanas. Aquellos pacientes que perdieron al menos el 8% de su peso basal fueron incluidos en siguiente periodo. Periodo 2: los participantes fueron aleatorizados a 5 dietas basadas en el contenido proteico (alto/bajo) e índice glucémico (alto/bajo), siguiendo un diseño factorial 2x2 y una dieta control, durante 26 semanas.

Tipos de dieta: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico). *LCD: Low Calorie Diet.

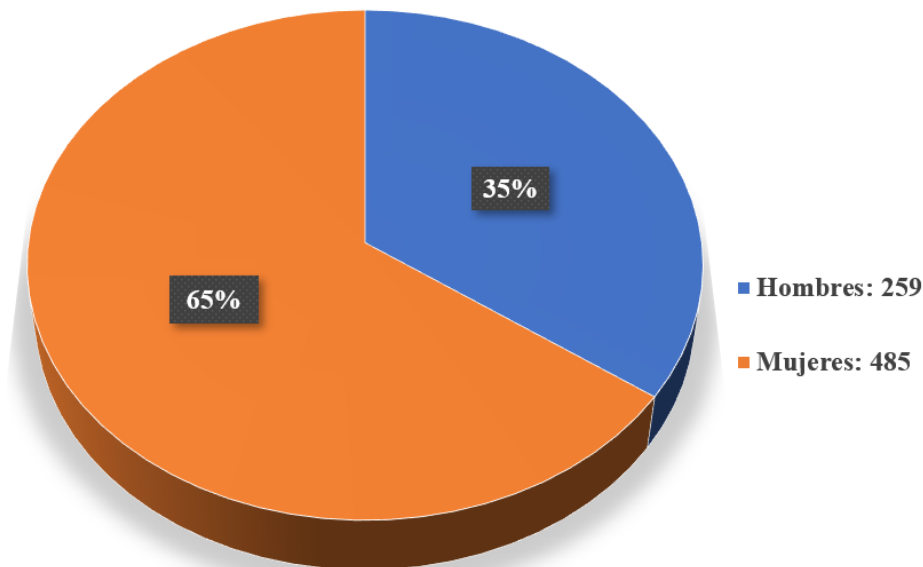


Figura 17: Diagrama sectorial de la distribución de hombres y mujeres del estudio DIOGenes, al inicio del estudio, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión.

Las dietas con un contenido proteico moderadamente alto se diseñaron al 25% total de ingesta total energética, aquellas con un bajo contenido proteico contemplaron un 13% total de la ingesta energética total aportado por las proteínas.

Además, la dieta de control se preparó siguiendo las pautas nutricionales adaptadas al país de cada centro participante, con un contenido proteico moderado (10-20%), y sin restricciones en cuanto al índice glucémico.

El índice glucémico (IG) de la dieta se determinó sobre la base de las tablas internacionales de IG ((296). La finalidad era conseguir una diferencia entre las dietas con diferente índice glucémico (HGI y LGI) de al menos 15 unidades. Las cinco dietas se confeccionaron con un contenido moderado de grasa (25-30% de la ingesta total de energía) (274), y con una ingesta energética sin restricciones durante el periodo 2 para evaluar el potencial de las dietas para regular el apetito y el peso corporal (271–274).

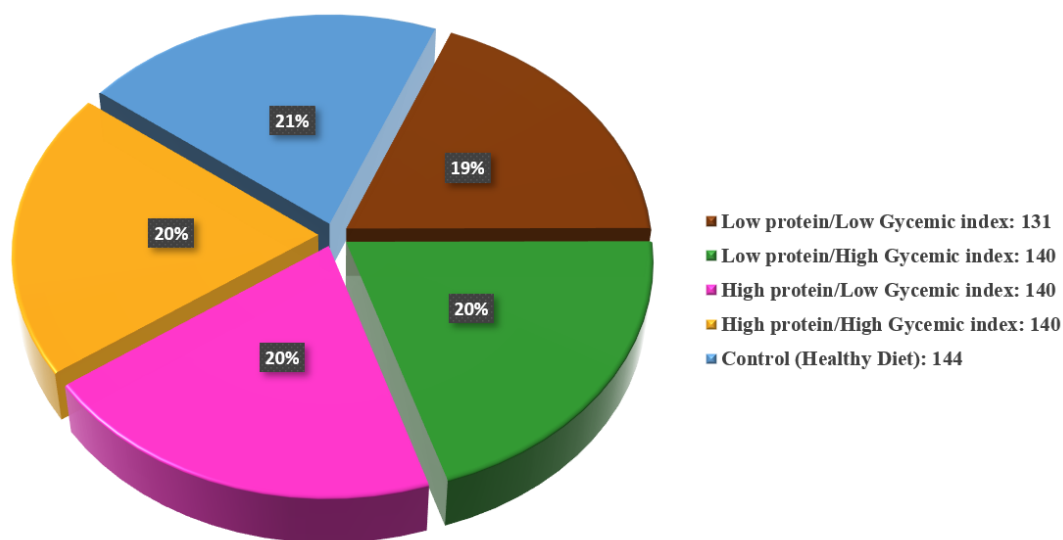


Figura 18: Gráfico sectorial de la distribución de las cinco dietas correspondiente al periodo 2 (fase de mantenimiento de peso).

Tipos de dietas: Low protein/Low Gycemic Index (*LP/LGI*; *dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico*), Low protein/High Gycemic Index (*LP/HGI*; *dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico*), High protein/Low Gycemic Index (*HP/LGI*; *dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico*), High protein/High Gycemic Index (*HP/HGI* (*dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico*)). Control (Healthy Diet; *dieta saludable*).

Las dietas con IG alto y bajo se diseñarán de forma que se diferencien en 15 puntos en la escala de IG. Los alimentos con IG bajo son las manzanas, los pomelos y las fresas, las verduras verdes como el brécol y la col, las setas, las cebollas, las legumbres como las

lentejas, el arroz integral, la mayoría de los tipos de pasta, la avena, el pan integral, el chocolate y la leche. Los alimentos con IG alto son la sandía, el pan blanco, los copos de maíz, las patatas fritas de arroz, el puré de patatas, algunos tipos de arroz blanco y los plátanos maduros, esta información estuvo basada en el www.glycemicindex.com.

En síntesis, tras las mediciones basales, los sujetos iniciaron una dieta hipocalórica (LCD) de 8 semanas de duración que aportaba 800-880 kcal/día mediante una dieta comercial: Modifast® (Nutrition et Santé, Francia). Los productos Modifast® consistían en una dieta líquida que contenía 54 g de proteínas al día, ~5g al día de ácidos grasos esenciales y las necesidades diarias de vitaminas y minerales. Los sujetos consumían 4 sobres al día y podían elegir entre bebidas, cremas y sopas de diferentes sabores. El protocolo permitió la ingesta adicional de tomates (200 g/día), pepino (125 g/día) y lechuga (50 g/día). Durante las 3 primeras semanas de la LCD, la pérdida de peso y los acontecimientos adversos se evaluaron semanalmente y 2 veces por semana durante el tiempo restante del periodo de dieta. Un nutricionista dio instrucciones sobre la dieta aleatoria *ad libitum* concreta durante el día de las pruebas (271).

Dos centros se inscribieron en un sistema de tienda donde se facilitaba los productos de alimentación (425,426) y seis centros siguieron el procedimiento de instrucción dietética (271,427). Durante las primeras 6 semanas de la fase aleatoria, los sujetos acudieron al centro de investigación cada 2 semanas y, a partir de entonces, mensualmente para entrevistarse con un nutricionista. En todas las visitas se controló el peso corporal, el cumplimiento de la dieta prescritas y los acontecimientos adversos, y se proporcionó asesoramiento dietético (271).

1.1.1 Período de intervención dietética con LCD.

La dieta utilizada para el período de 8 semanas de pérdida de peso con LCD se compró a un fabricante de dietas de LCD (Modifast®, Nutrition et Santé, Bélgica), consistía en una líquida con 54 g de proteínas diarias, ~5 g de ácidos grasos esenciales al día, y las vitaminas y minerales, proporcionando a los sujetos 3,4–4,2 MJ/día⁻¹, con el uso adicional de hasta 200 g de verduras crudas. Los artículos utilizados incluyeron dietas en polvo y/o barritas. En la medida de lo posible, todos los alimentos y productos fueron patrocinados por proveedores locales.

1.2 Financiación.

El proyecto DIOGenes contó con el apoyo del contrato de Seguridad Alimentaria del Sexto Programa Marco de la Comisión Europea (FP6-2005-513946). DIOGenes comprende 5 líneas estratégicas de Investigación, Tecnología y Desarrollo, cada una con sus objetivos específicos. Los patrocinadores locales financiaron los centros comerciales mediante contribuciones económicas y también recibieron una serie de alimentos de forma gratuita de los fabricantes de alimentos. El periodo 1, que consistió en una rápida pérdida de peso, contó con la prescripción de fórmulas LCD suministradas por la compañía Nutrition et Santé, Francia (274). La fuente de financiación no ha intervenido en el diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis, su interpretación ni la redacción de los informes.

Las importantes contribuciones de dietistas, asistentes de investigación, personal administrativo y técnicos de laboratorio y otros miembros del proyecto DIOGenes de los ocho centros, así como de todos los voluntarios que se ofrecieron a participar en este estudio, han sido reconocidas personalmente y a través de las correspondientes publicaciones.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión y exclusión del proyecto DIOGenes fueron descritos en el protocolo previamente registrado y que se puede consultar en su total extensión en el **Anexo 2** (274):

2.1 Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Edad mayor o igual a 18 y menor a 65 años.
- Un índice de masa corporal entre 27 y 45 kg/m².
- Participantes sanos y sin medicación regular (excepción anticonceptivos orales).
- La inclusión de todos los grupos étnicos estaba permitida.
- Fumar, siempre que los sujetos no tengan intención de cambiar su conducta de fumadores, estaba admitida.
- Estado físico y psicológico general estable, acorde con el objetivo general del estudio.

2.2 Criterio de exclusión.

El proyecto estableció los siguientes criterios de exclusión en el reclutamiento inicial:

- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Participantes con:
 - Cambios en su peso corporal de más de 3 kg en los últimos 2 meses.
 - Diagnóstico de hipertensión y/o hipercolesterolemia con cambios de medicación en los últimos 3 meses, presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) > 100 mmHg.
 - Diagnóstico de enfermedad cardíaca, renal o hepática.
 - Enfermedades tiroideas tratadas con fármacos (se permitió la inclusión del hipotiroidismo bien sustituido).
 - Trastorno mental diagnosticado según los criterios del DSMIV o de la CIE10.
 - Enfermedad psiquiátrica.
 - Trastornos de conducta alimentaria.
 - Diagnóstico oncológico en los últimos 10 años.
 - Infecciones sistémicas o alteraciones endocrinas.
 - Hipercolesterolemia conocida y no tratada (>7 mmol).
 - Hipertrigliceridemia conocida y no tratada (>3 mmol).
 - Antecedentes de malabsorción intestinal.
 - Cualquier manifestación clínica o signo evidente que los incapacite psicológicamente para participar en el proyecto.
 - Dietas especiales en los 2 meses anteriores al inicio del estudio.
 - Obesidad tratada quirúrgicamente.
- Atletas de élite o participantes que pretendan hacer cambios importantes en su actividad física habitual durante el estudio.
- Bebedores regulares de más 21 unidades de alcohol a la semana (hombres), o más 14 unidades de alcohol a la semana (mujeres).
- Donación de sangre en los últimos 3 meses antes de entrar en el estudio.

Criterios de exclusión en la aleatorización de dietas (periodo 2; semana 8 a la 34).

- Participantes que no consiguieron perder al menos el 8% del peso corporal inicial durante el periodo de LCD.

3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Las determinaciones antropométricas y bioquímicas, relacionadas con en el estudio DIOGenes, siguiendo procedimientos de “*Standard Operating Procedure*” (SOP) consensuados, se llevaron a cabo en tres puntos, punto 1: valores/determinaciones basales (al comienzo del estudio), punto 2: valores/determinaciones tras la intervención con LCD y punto 3: valores/determinaciones de tras la etapa de mantenimiento de peso con las 5 dietas aleatorizadas (**Figura 19**). Los efectos de cada intervención nutricional, es decir los valores resultantes de las diferencias de las variables/determinaciones entre cada uno de los puntos, quedan reflejadas esquemáticamente a continuación (**Figura 19**).

Los efectos resultantes de la intervención con LCD fueron descritos como las diferencias entre el punto 2 (post-LCD) y punto 1 (determinaciones basales), siendo expresadas como diferencia de periodo por ejemplo ΔPeso_1 , corresponde a la diferencia entre el peso basal y peso post-LCD, correspondiendo al periodo 1. En cambio, el efecto de las cinco dietas aleatorizadas fue obtenido mediante la resta entre los valores del punto 3 y el punto 2. Por otro lado, el impacto del programa nutricional completo en cada uno de los participantes se estimó al comparar los valores de cada determinación al final del programa (punto 3) y al inicio (punto 1).

3.1 Variables basales: datos de filiación, determinaciones antropométricas, datos clínicos, y factores de estilos de vida de los participantes.

La información correspondiente a los datos de filiación, así como las variables clínicas descritas a continuación fueron recogidas al inicio del estudio de forma anonimizada por un médico o personal debidamente cualificado. Los datos antropométricos fueron evaluados dos veces en la misma visita, y la variable final correspondiente al conjunto de datos consistió en el promedio aritmético derivado de ambas mediciones (271,274). Cada una de las determinaciones fueron obtenidas/calculadas al inicio del estudio (punto1), tras la intervención con LCD (punto 2), y al final del programa nutricional tras la etapa de mantenimiento de peso con las 5 dietas (punto 3), tal y como se ha reflejado y descrito previamente (**Figura 19**). Los protocolos de recogida de cuestionarios en la base de datos y de intervención quedan reflejadas en su correspondientes SOP y depositados en la página web correspondiente www.diogenes-eu.org/.

Periodo 3: Programa Nutricional completo

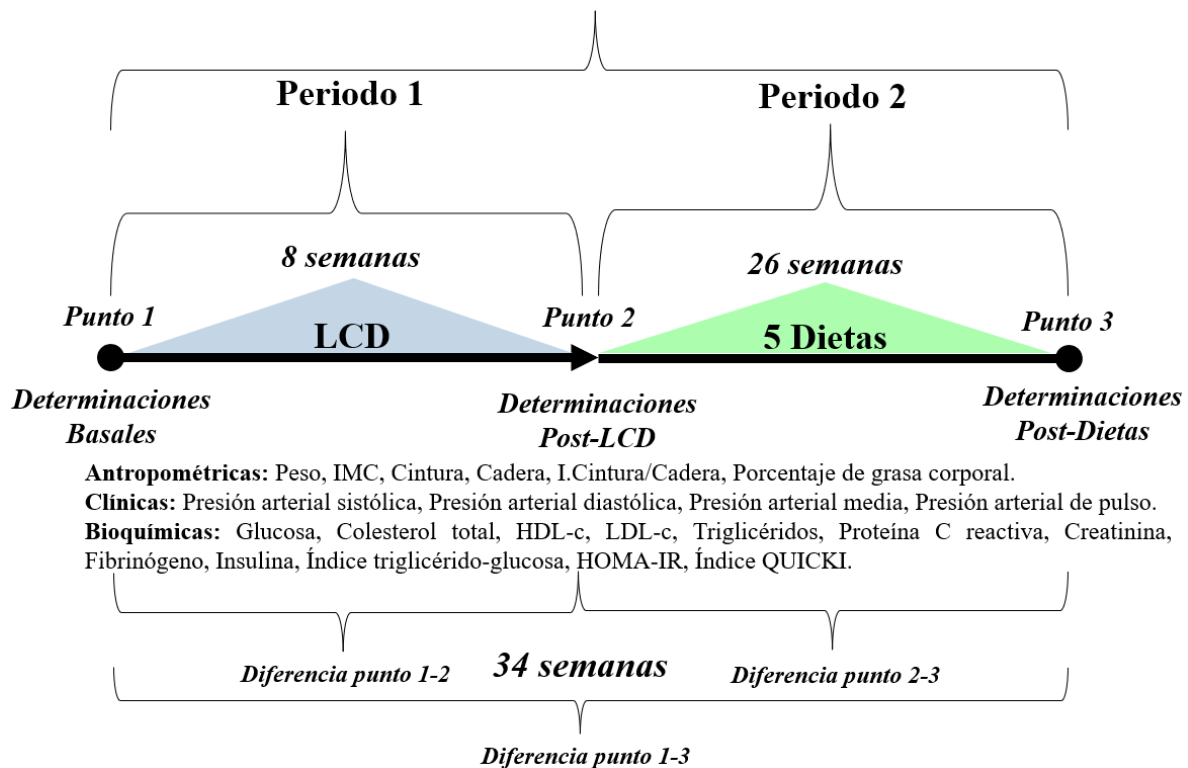


Figura 19: Representación esquemática de los diferentes puntos en los que se realizaron la determinaciones antropométricas y analíticas, así como las diferencias, en el programa de intervención nutricional DIOGenes.
*LCD: *Low Calorie Diet*.

Datos de filiación:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Etnia (respetando la preferencia de no expresarla).

Determinaciones antropométricas y de composición corporal:

- Peso: en kg, medido con una precisión de 0,1 kg al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase del programa nutricional por la mañana en ayunas. El participante sólo debía llevar ropa interior y con la vejiga vacía.
- Altura: en cm, medida con un estadiómetro de pared con una precisión de 0,5 cm, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase del programa nutricional. Todos los participantes se midieron sin llevar zapatos.

- IMC: calculado como la ratio del peso expresado en kg, entre la altura al cuadrado expresada en metros (m): kg/m^2 , calculada al inicio del estudio, y en su correspondiente punto/etapa/fase del programa nutricional (11,28).
- Circunferencia de la cintura: En cm, medida mediante una cinta métrica inelástica tomando como referencia la parte superior del hueso de la cadera y la parte inferior de las costillas, al inicio del estudio, y en su correspondiente punto/etapa/fase (11,28).
- Circunferencia de la cadera: En cm, determinada mediante una cinta métrica inelástica tomando como referencia ambos "*trocánteres mayores*", al inicio del estudio, y en su correspondiente punto/etapa/fase (11,28).
- Porcentaje de grasa corporal: expresada en tanto por ciento (%) se evaluaron mediante Absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA, Lunar Radiation, Madison, WI, USA) y/o bioimpedancia (BIA, QuadScan 4000; Bodystat, Douglas, Isle of Man, British Isles) según el centro participante, donde los datos obtenidos se normalizaron para los presentes análisis, al inicio del estudio, y en su correspondiente punto/etapa/fase (11,28). Este porcentaje fue expresado en Kg de grasa, siguiendo la siguiente formula:
 - **Kg de grasa** = [(% de grasa corporal x peso (kg))/ 100
- Índice cintura-cadera: calculado como el coeficiente de la circunferencia de la cintura (cm), entre la circunferencia de la cadera (cm), al inicio del estudio, y en su correspondiente punto/etapa/fase (11,28).
- El índice de masa libre de grasa (IMLG) fue calculado mediante la siguiente formula (428):
 - **IMLG** = [(peso (kg) - grasa (kg)) / altura² (m)]

El déficit energético estimado (DEE) que corresponde a la energía necesaria para la pérdida de un kilogramo de grasa corporal, se calculó tal y como se ha descrito en otros estudios (429). Los resultados fueron expresados como kj, utilizando 4,18 como factor de conversión.

- **DEE**= 7700 kcal/kg x peso perdido (Δ peso, (kg))

Determinaciones clínicas:

- Presión arterial sistólica (PAS): en mmHg, evaluada mediante un esfigmomanómetro automático, siguiendo los criterios establecidos por la OMS (430), al inicio del

estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase. Dos medidas fueron tomadas y se obtuvo la media entre las dos.

- Presión arterial diastólica (PAD): en mmHg, medida mediante un esfigmomanómetro automático, siguiendo los criterios establecidos por la OMS (430), al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase. Se registraron dos medidas y se calculó la media entre las dos.
- Presión arterial media (PAM): en mmHg; se calculó como $(PAS + 2 * PAD) / 3$, al inicio del estudio (430), y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Presión arterial del pulso (PAP): en mmHg; se calculó como la diferencia entre PAS y PAD, al inicio del estudio, y en su correspondiente punto/etapa/fase (430).

Factores de estilo de vida:

- El hábito tabáquico: definido cualitativamente como no fumador, exfumador y fumador activo al inicio del estudio, según la información aportada por los participantes al inicio del estudio, según un cuestionario protocolizado.
- El consumo de alcohol: categorizado cualitativamente como abstemio, bebedor a lo largo de la semana o bebedor el fin de semana, al comienzo del estudio, siguiendo cuestionarios protocolizados y autorreferidos.
- La actividad física: categorizada cualitativamente como el número de minutos andados diariamente (min/día), menos de 15min, entre 15 y 30 y más de 30 minutos.

3.2 Variables bioquímicas y marcadores metabólicos de los participantes.

Las variables bioquímicas fueron determinadas siguiendo protocolos de referencia (274). Las muestras de sangre venosa se extrajeron tras un ayuno nocturno de 12h y tanto el plasma como el suero se almacenaron a -80 °C hasta su análisis por un laboratorio central. Las mediciones de las concentraciones séricas fueron llevadas a cabo mediante ensayo de colorimetría (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Birkerød, Denmark), inmunoanálisis (Roche Diagnostics), ELISA kit (BioVendor GmbH, Heidelberg, Germany) (274), según las instrucciones del proveedor y dependiendo de las variables estudiadas, que se detallan a continuación:

- Glucosa: mmol/L, analizada en sangre, o glucosa capilar, transformada en mg/dL al multiplicarlo por 18,02, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Colesterol total: mmol/L, estimado en sangre y transformada en mg/dL al multiplicarlo por 38,67, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Colesterol HDL: mmol/L, analizado en sangre, transformada en mg/dL al multiplicarlo por 38,67, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Colesterol LDL: mmol/L, calculado mediante la diferencia entre el colesterol total y el colesterol HDL-c, transformada en mg/dL al multiplicarlo por 38,67, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Triglicéridos (TG): mmol/L, estimados en de sangre según la ecuación de Friedewald (431), y transformados a mg/dL al multiplicarlo por 88,57, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Proteína C reactiva: mg/L, analizada mediante un análisis de sangre, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Creatinina: mol, medida mediante un análisis de sangre, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Fibrinógeno: $\mu\text{mol/L}$, analizado en sangre, al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Insulina: $\mu\text{IU/mL}$, fue determinada en sangre, al comienzo del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Péptido U-C: (nmol/24h), fue estimado en orina de 24 horas, al comienzo del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase.
- Las estimaciones de resistencia a la insulina fueron calculadas mediante los siguientes índices (116,124) al inicio del estudio y en su correspondiente punto/etapa/fase:
 - Índice triglicérido-glucosa (TyG), que se calculó mediante la siguiente formula (124):

$$\text{Índice TyG} = \text{Ln} [\text{Trigliceridos (mg/dL)} \times \text{Glucosa (mg/dL)} / 2]$$

- HOMA-IR “*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*”, que fue calculado mediante la siguiente formula (116):

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulina } (\mu\text{UI/L}) \times \text{Glucosa (mmol/L)} / 22,5$$

- Índice QUICKI “*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*”, que fue estimado como (116):

$$\text{Índice QUICKI} = 1 / [\log \text{Insulina (uU/ml)} + \log \text{Glucosa (mg/dl)}]$$

- El estudio de la funcionalidad de las células β pancreáticas se basó en el cálculo de HOMA- β “*Homeostatic model assessment of β -cell function*” (116).
 - $\text{HOMA-}\beta$ (%) = $20 \times \text{Insulina en ayunas } (\mu\text{UI/L}) / [\text{Glucosa en ayunas (mmol/L)}]$

3.3 Variables resultado de los participantes.

Los cambios de peso, IMC y grasa corporal se estimaron de acuerdo con los siguientes criterios:

- ΔPeso_1 : kg, calculado como la diferencia entre el peso basal (punto 1) y el peso post-LCD (punto 2), estimando la pérdida de peso inducida por dieta baja en calorías (LCD).
- ΔIMC_1 : kg/m^2 , determinada como la diferencia entre el IMC basal y el IMC post-LCD, correspondiente a la pérdida de IMC inducida por dieta baja en calorías (LCD).
- ΔGrasa_1 : %, determinada como la diferencia entre el % de grasa corporal basal y el % de grasa post-LCD, que estima la pérdida de % de grasa corporal inducida por dieta baja en calorías (LCD).

Para el estudio de los cinco tipos de dietas aleatorizadas en el Periodo 2 del estudio (**Figura 19**), se calcularon las diferencias entre los valores post-LCD (punto 2) y post dietas (punto 3), correspondiente al resultado para cada tipo de dieta (**Figura 19**). Además, se calcularon las diferencias entre los valores basales (punto 1) y valores post-dietas (punto 3) (**Figura 19**), correspondientes a los resultados producidos por la intervención nutricional completa, para las variables:

- IMC (kg/m^2).
- Cintura (cm).

- Cadera (cm).
- Índice cintura-cadera.
- Porcentaje de grasa corporal (%).
- Colesterol total (mg/dL).
- Colesterol HDL (mg/dL).
- Colesterol LDL (mg/dL).
- Triglicéridos (mg/dL).
- Glucosa (mg/dL).
- Proteína C reactiva (mg/dL).
- Insulina (μ IU/mL).
- Índice TyG (U.A).
- HOMA-IR (U.A).
- HOMA- β (%).
- Índice QUICKI (U.A).
- Péptido U-C (nmol/24h).
- Presión arterial sistólica (PAS) (mmHg).
- Presión arterial diastólica (PAD) (mmHg).
- Presión arterial media (MAP) (mmHg).
- Presión arterial de pulso (PAP) (mmHg).

3.3.1 Definición de Síndrome metabólico (MetS).

El MetS se definió según los criterios ATP-III modificados del NCEP (*National Cholesterol Education Program*), como la presencia de 3 o más de los siguientes factores (432):

- Obesidad abdominal ≥ 102 cm de cintura en hombres o ≥ 88 cm en mujeres.
- Niveles séricos de TG ≥ 150 mg/dL.
- Nivel sérico de colesterol HDL-c < 50 mg/dL para las mujeres y < 40 mg/dL para los hombres.
- Valores de presión arterial: PAS ≥ 130 mmHg, PAD ≥ 85 mmHg.
- Determinaciones de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL.

4. Cuestionarios.

En esta intervención se llevó a cabo la cumplimentación de diferentes cuestionarios dietéticos, funcionales y psicosociales, destacando los siguientes, así como los siguientes datos sociodemográficos:

4.1 Cuestionario de cribado e información sociodemográfica.

Incluye preguntas relativas a la experiencia previa con dietas, la salud, la educación, el peso y los hábitos de vida.

4.2 Cuestionario sobre trastornos alimentarios.

El proyecto utilizó durante el cribado para identificar los trastornos alimentarios del sujeto (433), basándose en el cuestionario EAT-26 (*The Eating Attitudes Test*).

4.3 Cuestionario funcional.

El cuestionario *Three Factor Eating* en el punto 1 y punto 3 se aplicó para medir posibles cambios en el rendimiento mental (funcionamiento cognitivo) durante y después de la pérdida de peso (434), para destacar los patrones de restricción, desinhibición y hambre.

4.4 Cuestionarios actitudinales/psicosociales.

Incluye preguntas relativas a factores conductuales y psicosociales (autoeficacia, coherencia familiar, motivación, etc.), basándose en los cuestionarios *Surrey Health Related Behaviour Questionnaire* (435) y *Marlowe–Crowne Social Desirability Scale* (436), respectivamente, aplicándose en el punto 1 y/o punto 3. Por otro lado, las conductas relacionadas con el control del peso y hambre fueron determinadas a través del cuestionario *Eating Self-Efficacy Scale* (437), un cuestionario de calidad de vida, *Quality of Life – IWQOL-lite* (438), y el cuestionario de *Three Factor Eating* (434), para determinar patrones de conducta alimentaria patológicas.

4.5 Cuestionario sobre elección de alimentos.

El cuestionario contó de 2 componentes, la elección de alimentos se basó en un archivo fotográfico de elección forzada y una lista de comprobación con preferencias alimentarias (274), basada en *Food Choice Questionnaire* (439), los cuales se utilizaron en el punto 1 y

punto 3 para medir los cambios en las elecciones o preferencias alimentarias en relación con el grado de saciedad, si es dulce o salado, etc.

4.6 Cuestionario de hambre.

Este esquema formó parte de los diarios de alimentación, y en él se formularon preguntas sobre los factores sociales relacionados con la alimentación tales como, utilizando la escala *Eating Self-Efficacy Scale* (437).

4.7 Cuestionario al final del día.

Este cuestionario se cumplimentó en el propio domicilio del sujeto (en su propio ordenador) al final del día y en él se formularon preguntas relacionadas con el hambre, la motivación, el estado de ánimo y las sensaciones/experiencias subjetivas (274). Fue aplicado en el punto 1 y punto 3 y durante cada pesaje, aproximadamente cada dos semanas.

4.8 Regímenes VAS.

Las calificaciones subjetivas del apetito (hambre, saciedad, plenitud, consumo prospectivo de alimentos, etc.) se midieron mediante puntuaciones informatizadas de la Escala visual analógica (VAS por sus siglas en ingles), con una puntuación entre 0 y 100. Se aplicaron en los puntos 1 y 2 del programa (440).

4.9 Consumo de alcohol semanal.

Los sujetos informaron semanalmente de su patrón de frecuencia de ingesta de alcohol durante la semana o fin de semana, mediante cuestionarios protocolizados (427).

4.10 Registro de actividad física y dieta semanal.

La actividad física en un subgrupo se evaluó mediante el uso de podómetros (274). Durante cada periodo de medición en el punto 1 y punto 3, los sujetos se sometieron a un registro de ingesta de alimentos a lo largo de un periodo de 7 días durante el cual llevaron un monitor de actividad y evaluó la motivación para comer y el estado de ánimo al final del día, mediante un pequeño sistema informático de escala lineal. El cuestionario Baecke, *Baecke Physical Activity Questionnaire* (441), permitió que todos los participantes informaron de su nivel de actividad física semanal, la cual fue estimada al inicio y final del estudio, punto 1 y punto 3, respectivamente.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los distintos análisis de esta investigación incluyeron tests y comparaciones adaptadas a los objetivos específicos de cada apartado del estudio.

5.1 Análisis descriptivo de las variables del estudio, estratificadas en función de la edad y al sexo.

Uno de los propósitos de este estudio consistió en el análisis descriptivo de las distintas variables antropométricas y bioquímicas al inicio del programa nutricional, desarrollado en una muestra europea de participantes con sobrepeso u obesidad. Los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con el programa STATA 15 SE (StataCorp, College Station, TX), cuyo manual fue aplicado convenientemente. Algunas tablas y gráficas fueron realizadas con el programa Microsoft Excel 2021 (18.0).

Para la interpretación de las pruebas estadísticas, se consideraron estadísticamente significativos los valores p a dos colas inferiores a 0,05 y con tendencia ($p < 0,10$) como significación marginal. Los resultados más relevantes fueron ilustrados gráficamente con sus correspondientes datos más relevantes.

5.1.1 Estratificación en función a la mediana de edad y al sexo.

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), así como su intervalo de confianza al 95% (IC 95%), cuando fue apropiado. Las variables categóricas fueron expresadas en valores absolutos y/ o porcentajes (%). Para calcular las diferencias entre las variables cuantitativas se realizó el estadístico *t-Student* o el análisis de varianza de una vía (ANOVA) en función del número de grupos comparados, dado el tamaño de la muestra y la normalidad de la distribución de las variables. Para estudiar la asociación entre las variables cualitativas se empleó el test estadístico Chi^2 . El análisis descriptivo se realizó siguiendo el principio de “*intention-to-treat*”, por un lado, donde los datos se estratificaron por edad (encima y debajo de la mediana (41 años)) y, por otro lado, en función al sexo. Los pacientes con valores ausentes y/o negativos de ΔPeso_1 (kg) y ΔGrasa_1 (%), tras la intervención de restricción calórica (Post-LCD), fueron excluidos del análisis, siguiendo criterios correspondientes el análisis “*per-protocol*”.

5.1.2 Estratificación por cada una de las cinco dietas con diferente distribución de macronutrientes.

La caracterización de los participantes al inicio del estudio en función a cada tipo de dieta consideró inicialmente las estadísticas descriptivas, basadas en el análisis por intención de tratar (ITT), incluyendo medias \pm desviaciones estándar (DE) para las variables continuas y número (porcentajes) para las variables categóricas. Se utilizaron el test de ANOVA y la prueba de chi-cuadrado (para variables continuas y categóricas, respectivamente), para evaluar las diferencias entre los grupos dietéticos aleatorizados en cada etapa de la intervención nutricional, dado el tamaño muestral y la normalidad de las variables evaluadas.

5.2 El índice triglicérido-glucosa como marcador de resistencia a la insulina y con capacidad discriminativa del síndrome metabólico (MetS).

Las correlaciones entre el índice TyG y el índice HOMA-IR, basalmente y tras la intervención con LCD (8 semanas), se estudiaron basándose en el test de correlación *Spearman* dada la normalidad de ambas variables y el tamaño de la muestra. Los resultados fueron expresados vía coeficiente de correlación (r) y el valor p asociado.

La sensibilidad y la especificidad del índice TyG en la discriminación de MetS se evaluaron mediante curvas ROC (442). El diagnóstico de MetS se realizó en base a tener tres o más *items* según los criterios ATP-III modificados del NCEP (432). Se llevó a cabo el análisis de regresión logística multivariable para calcular la razón de probabilidad (OR; Odds ratio) y el intervalo de confianza (IC) del 95 % para el diagnóstico de MetS; se ajustó por edad, sexo, centro, hábito tabáquico, actividad física diaria y consumo de alcohol semanal. El Área bajo la Curva ROC *Area under the ROC Curve* (AUC) fue evaluada como criterio de precisión diagnóstica, siendo el valor nulo el AUC 0,5. El punto de corte óptimo se calculó mediante el método de Liu (441). El *test de Hosmer-Lemeshow* de bondad de ajuste se realizó para el estudio de la validez de los modelos de regresión logística (441). Para la comparación de ambas AUCs correspondientes a los índice TyG y HOMA-IR, se empleó el comando estadístico “*roccomp*”, tal y como se ha descrito previamente (443). La significación estadística se definió como valores de $p < 0,05$ a dos colas.

5.3 El índice triglicérido-glucosa como marcador de adiposidad.

En primer lugar, con el fin de evidenciar la posible relación entre el índice TyG y datos de composición corporal (Peso (kg), IMC (kg/m^2), y tanto por ciento de grasa corporal (%)) se realizaron tests de correlación de Spearman (puesto que las variables seguían una distribución normal). Adicionalmente se estudió la relación con el contenido de grasa corporal expresada en kilogramos, estimada mediante BIA, DEXA y mediante la combinación de ambas técnicas separando cada técnica en función al sexo. Finalmente, se realizaron modelos de análisis multivariable donde se estimaba mediante el índice TyG cada una de las técnicas de determinación grasa, expresada en kg, (BIA y/o DEXA), basalmente (punto 1) y post-LCD (punto 2), con los ajustes apropiados, destacando los modelos: 1) modelo crudo, 2) modelo de mínimo ajuste (ajustado por sexo, edad y centro de referencia) y 3) el modelo de ajuste máximo (ajustado adicionalmente por, colesterol (mg/dL), ΔPAM_{1-2} (mmHg), $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$, hábito tabáquico (no fumador, exfumador y fumador activo), actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min) y consumo habitual alcohol (abstemio, durante toda la semana, el fin de semana). El modelo hiperajustado incluyó el ΔTyG_1 .

5.4 El índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD) durante 8 semanas.

Los cambios en los marcadores de referencia observados tras la intervención de LCD, se exploraron mediante pruebas *t-Student* pareadas en relación con las variables continuas. La asociación del TyG con los cambios de variables resultado de las diferencias entre las determinaciones basales y aquellos tras llevar a cabo la intervención de restricción calórica (post-LCD). El estudio contuvo tres modelos, tomando en consideración como variables dependientes: ΔPeso_1 (kg), ΔIMC_1 (kg/m^2) y ΔGrasa_1 (%), siguiendo el análisis “*per-protocol*”.

El índice TyG basal (TyG_1), post-LCD (TyG_2) y la diferencia entre ambos (ΔTyG_1), fueron aplicados como variables predictoras de las variables dependientes en cada modelo, donde se llevaron a cabo ajustes multivariables por los posibles factores de confusión como: el sexo, la edad, el centro de estudio, el hábito tabáquico, el colesterol basal (mg/dL), actividad física (<15min, 15-30 min, >30min) y consumo habitual alcohol (abstemio, durante toda la semana,

el fin de semana), las diferencias entre el valor basal (punto 1) y el valor post-LCD (punto 2) de presión arterial sistólica (ΔPAS_1) y de índice cintura/cadera ($\Delta_{\text{cintura/cadera}_{1-2}}$). El modelo de hiperajustado incluyó adicionalmente TyG_1 y ΔTyG_1 . El índice VIF fue utilizado como marcador de heterocedasticidad en cada uno de los modelos realizados (443).

5.5 Sensibilidad del índice triglicérido-glucosa a cambios en el peso corporal, dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación ponderal después de la pérdida de peso inducida por una dieta baja en calorías (LCD).

Las diferencias significativas encontradas previamente mediante la prueba de ANOVA de una vía, entre las variables correspondientes al periodo 2 (semanas 8-34), así como las observadas en la intervención nutricional completa (periodo 3; semanas 0-34) para cada tipo de dieta, se analizaron a través de un test de comparaciones estadísticas simultáneas múltiples (prueba de Tukey), entre cada tipo de dieta, basado en el análisis "*per protocol*" (444,445).

Los tres modelos de ajustes fueron: 1) modelo crudo (ajustado por los tipos de dietas aleatorizadas), 2) modelo de mínimo ajuste (ajustado por tipos de dieta, sexo, edad y centro de referencia) y 3) modelo de ajuste máximo donde se ajustó adicionalmente por ΔPeso_1 (kg), hábito tabáquico (no fumador, exfumador y fumador), actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min) y consumo habitual alcohol (abstemio, durante toda la semana, el fin de semana). La ingesta calórica no se utilizó como covariable para evitar la colinealidad posible con la pérdida de peso en los modelos de ajuste máximo. La razón por la que se ajustó por peso corporal es que este sirvió como sustituto de la ingesta energética (446).

5.6 Impacto de la proteína dietética e índice glucémico sobre la resistencia a la insulina estimada mediante el índice triglicérido-glucosa.

El estudio del índice TyG en cuanto a caracterizar la influencia de la diferente distribución de macronutrientes se llevó a cabo mediante un análisis de regresión multivariable tomando como variable dependiente el cambio de ΔIMC_2 y como variable predictora el ΔTyG_1 . Estos análisis se llevaron siguiendo los modelos de ajuste previamente mencionados: 1) crudo, 2) mínimo ajuste y 3) ajuste máximo.

Al realizar los modelos multivariantes, se estima el efecto individual de cada variable independiente con la dependiente considerada. Por esta razón, con el fin de determinar el impacto de cada tipo de dieta con su correspondiente diferencia en el índice TyG, se llevó a cabo el apareamiento del cambio de TyG en el periodo 2 (ΔTyG_2) para cada una de las cinco dietas aleatorizadas en dicho periodo, correspondiente a las 8 a 34 semanas del ensayo.

Además, para poder evaluar el impacto individual de cada dieta, se llevó a cabo un nuevo modelo de regresión, aunque en este caso se realizó previamente un apareamiento con su correspondiente ΔTyG_1 para cada tipo de dieta. Siguiendo el modelo de ajuste máximo, se estimó como variable dependiente el cambio $\Delta Peso_2$ (8-34 semanas), mediante la combinación de dieta y cambio en TyG (periodo 2; ΔTyG_2) " $\Delta TyG_2-Dieta$ ". Los resultados se representaron de manera gráfica. La dieta control no fue representada puesto que al realizar el "*match*" con su correspondiente cambio ΔTyG_2 deja ser la de referencia (control), actuando la combinación de " $\Delta TyG_2-Dieta$ " como una variable predictora independiente.

RESULTADOS.

1. Resultados descriptivos y de composición corporal estratificados en fusión de la edad y al sexo.

Las medidas antropométricas, como el peso corporal (kg), el IMC (kg/m²), el porcentaje de grasa corporal (%), el perímetro de la cintura (cm) y de la cadera (cm), así como la mayoría de las determinaciones bioquímicas, concordaron con las expectativas de una población con una situación de obesidad comparable dentro del análisis por intención de tratar (ITT) (**Tabla 6** y **Tabla 7**). Asimismo, las comparaciones por edad, por encima y por debajo de la mediana (41 años), al igual que por sexo, mostraron las diferencias y tendencias esperadas en relación con las variables clínicas y metabólicas en los participantes reclutados al inicio del periodo 1 del estudio (0-8 semanas), respecto a grupos compatibles con obesidad (**Tabla 6** y **Tabla 7**).

Tabla 6: Características clínicas y metabólicas basales de la población (DIOGenes) de la intervención con LCD estratificadas por la mediana de edad, basando en el análisis “*intention to treat*”.

Variables estado basal	Total		Edad (Mediana=41 años)		
	Media ± DE	N	N=333	N=411	p
<i>Edad (años)</i>	41,6 ± 6,2	744	36,1 ± 3,4	46 ± 4,1	<0,0001
<i>Peso (kg)</i>	99,8 ± 17,5	744	100,5 ± 18,5	99,9 ± 17	0,641
<i>IMC (kg/m²)</i>	34,4 ± 4,9	744	34,7 ± 5,3	34,3 ± 4,7	0,345
<i>Circunferencia cintura (cm)</i>	107,6 ± 12,9	733	107,2 ± 13,7	108,6 ± 12,4	0,162
<i>Circunferencia cadera (cm)</i>	116,7 ± 10,8	733	118,0 ± 10,8	115,9 ± 10,7	0,009
<i>Grasa corporal (%)</i>	39,09 ± 8,08	452	39,29 ± 7,40	38,90 ± 8,62	0,612
<i>Índice cintura/cadera</i>	0,9 ± 0,1	733	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	<0,0001
<i>PAS (mmHg)</i>	128,0 ± 14,5	641	125,2 ± 13,4	130,3 ± 15,1	<0,0001
<i>PAD (mmHg)</i>	80,7 ± 11,3	641	79,8 ± 11,2	81,7 ± 11,4	0,043
<i>PAM (mmHg)</i>	96,5 ± 11,2	641	94,9 ± 10,9	97,9 ± 11,4	0,001
<i>PAP (mmHg)</i>	47,2 ± 11,6	641	45,4 ± 10,7	48,6 ± 12	<0,0001
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	89,2 ± 11,8	738	88,0 ± 12,6	90,2 ± 11,2	0,015
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	190,0 ± 39,6	744	183,8 ± 36,4	195,5 ± 42,1	<0,0001
<i>LDL-c (mg/dL)</i>	118,7 ± 34,2	744	114,6 ± 31,7	122,7 ± 36,4	0,002
<i>HDL-c (mg/dL)</i>	47,2 ± 12,8	744	46,7 ± 12	47,2 ± 13,0	0,610
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	122,3 ± 60,6	744	114,6 ± 54,3	130,1 ± 65,4	0,001
<i>PCR (mg/L)</i>	4,7 ± 5,2	743	5,0 ± 5,3	4,4 ± 5	0,135
<i>Creatinina (mol)</i>	8,3 ± 4,1	712	8,6 ± 4,2	8,1 ± 4	0,134
<i>Fibrinógeno (μmol/L)</i>	9,4 ± 2,2	737	9,4 ± 2,2	9,4 ± 2,2	0,648
<i>Insulina (μIU/ml)</i>	11,5 ± 9,3	665	11,6 ± 9,6	11,5 ± 9,1	0,864
<i>Índice TyG</i>	8,48 ± 0,50	738	8,4 ± 0,5	8,6 ± 0,5	<0,0001
<i>HOMA-IR</i>	2,7 ± 2,2	642	2,6 ± 2,2	2,7 ± 2,2	0,509

Índice de masa corporal (IMC); Presión arterial sistólica (PAS); Presión arterial diastólica (PAD); Presión arterial media (PAM); Presión arterial de pulso (PAP); Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c); Proteína C reactiva (PCR).

Los niveles de insulina basal fueron semejantes en los dos grupos de edad, siendo mayores en hombres que en mujeres. Los índices para el estudio de resistencia a la insulina, tales como el índice TyG y el índice HOMA-IR, resultaron mayores en hombres en comparación con las mujeres, y ambos aumentaron con la edad (**Tabla 6** y **Tabla 7**).

Tabla 7: Características clínicas y metabólicas basales de la población (DIOGenes) antes de la intervención con LCD estratificadas por sexo, basando en el “*intention to treat*” análisis.

Variables estado basal	Sexo		p
	Hombres N=259	Mujeres N=485	
<i>Edad (años)</i>	42,6 ± 5,8	41 ± 6,3	0,002
<i>Peso (kg)</i>	109,2 ± 17,3	94,80 ± 15,5	<0,0001
<i>IMC (kg/m²)</i>	34,3 ± 4,5	34,40 ± 4,8	0,845
<i>Circunferencia cintura (cm)</i>	114,3 ± 12,3	104,2 ± 11,8	<0,0001
<i>Circunferencia cadera (cm)</i>	113 ± 9,8	118,6 ± 10,8	<0,0001
<i>Grasa corporal (%)</i>	31,5 ± 7,2	42,97 ± 5,3	<0,0001
<i>Índice cintura/cadera</i>	1,0 ± 0,1	0,90 ± 0,1	<0,0001
<i>PAS (mmHg)</i>	133,8 ± 12,9	124,8 ± 14,3	<0,0001
<i>PAD (mmHg)</i>	84,4 ± 11,0	78,7 ± 11,0	<0,0001
<i>PAM (mmHg)</i>	100,9 ± 10,6	94,10 ± 10,8	<0,0001
<i>PAP (mmHg)</i>	49,4 ± 10,3	46,1 ± 12,1	0,002
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	90,2 ± 11,0	88,6 ± 12,3	0,095
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	195,2 ± 42,7	187,1 ± 37,6	0,011
<i>LDL-c (mg/dL)</i>	125,0 ± 36,5	115,3 ± 32,4	<0,0001
<i>HDL-c (mg/dL)</i>	41,6 ± 10,8	50,2 ± 12,7	<0,0001
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	145,6 ± 67,6	109,9 ± 52,6	<0,0001
<i>PCR (mg/L)</i>	3,6 ± 3,8	5,2 ± 5,7	<0,0001
<i>Creatinina (mol)</i>	10,5 ± 4,3	7,1 ± 3,4	<0,0001
<i>Fibrinógeno (μmol/L)</i>	8,9 ± 2,3	9,6 ± 2,1	<0,0001
<i>Insulina (μIU/ml)</i>	14,2 ± 12,7	10,1 ± 6,3	<0,0001
<i>Índice TyG</i>	8,6 ± 0,5	8,4 ± 0,5	<0,0001
<i>HOMA-IR</i>	3,41 ± 3,02	2,31 ± 1,60	<0,0001

Índice de masa corporal (IMC); Presión arterial sistólica (PAS); Presión arterial diastólica (PAD); Presión arterial media (PAM); Presión arterial de pulso (PAP); Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c); Proteína C reactiva (PCR).

La comparación de los factores asociados a estilos de vida de la población categorizados en función del sexo y la mediana de edad permitió observar diferencias estadísticamente significativas en el hábito tabáquico, siendo este más frecuente en hombres que en mujeres y en aquellos participantes con edad por debajo de la mediana. Por otro lado, se encontró un mayor tiempo actividad física en las mujeres, siendo el sedentarismo más frecuente entre los participantes varones, aunque curiosamente aquellos participantes de mayor edad presentaron una mayor actividad física. Finalmente, el estudio del patrón semanal de consumo de alcohol reveló que la proporción de abstemios fue mayor en las mujeres que en

los hombre, así como en aquellos de menor edad. Por el contrario, existía un mayor consumo de alcohol en hombres que en mujeres, tendencia que aumentó con la edad (**Tabla 8**).

En general, las características relacionadas con el estilo de vida basales de la población DIOGenes fueron congruentes con una población con exceso de peso (**Tabla 8**).

Tabla 8: Análisis de factores del estilo de vida de la población basal (hábito tabáquico, actividad física y consumo de alcohol), según en el análisis “*intention to treat*”.

	Total	Sexo		p	Edad (Mediana=41 años)		
		Hombre	Mujer		P<50	P>50	p
Hábito tabáquico.	664(100%)	237(36%)	427(64%)	0,043	301(45%)	363(55%)	<0,0001
No fumador N (%).	272(41%)	82(30%)	190(70%)		135(50%)	137(50%)	
Exfumador N (%).	211(32%)	85(40%)	126(60%)		68(32%)	143(68%)	
Fumador N (%).	181(27%)	70(39%)	111(61%)		98(54%)	83(46%)	
Tiempo de actividad física diaria.	648(100%)	228(35%)	420(65%)	0,002	294(45%)	354(55%)	<0,0001
<15 minutos N (%).	278(43%)	119(43%)	159(38%)		126(45%)	152(55%)	
15-30 minutos N (%).	170(26%)	50(29%)	120(71%)		80(47%)	90(53%)	
>30 minutos N (%).	200(31%)	59(30%)	141(71%)		88(44%)	112(56%)	
Consumo de alcohol.	697(100%)	245(35%)	452(65%)	<0,001	316(45%)	381(55%)	<0,0001
Abstemio N (%).	212(30%)	50(24%)	162(76%)		128(60%)	84(40%)	
Entre semana o en fin de semana N (%).	485(70%)	195(40%)	290(60%)		188(39%)	297(61%)	

1.1. El índice triglicérido-glucosa como marcador de resistencia a la insulina y discriminador diagnóstico de síndrome metabólico.

La correlación entre el índice HOMA-IR y el índice TyG fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$), tanto basalmente como en el tramo final correspondiente al periodo 1 de la intervención dietética baja en calorías (**Tabla 9**), reforzando la asociación de este biomarcador del metabolismo de la glucosa con la resistencia a la insulina.

Tabla 9: Correlación entre el Índice TyG y HOMA-IR al inicio del periodo 1 (basal; 0-8 semanas), y al final de este mismo periodo (Post-LCD).

Correlación (r)	TyG basal	p	Correlación (r)	TyG Post-LCD	p
<i>HOMA-IR basal</i>	0,2364	<0,0001	<i>HOMA-IR Post-LCD</i>	0,2453	<0,0001

TyG: índice Triglicéridos-glucosa, HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment* (evaluación del modelo homeostático). LCD: *Low Calorie Diet* (Dieta baja en calorías).

Al representar gráficamente las correlaciones entre el índice TyG y el índice HOMA-IR resultaron positivas y estadísticamente significativas ($p<0,0001$), basalmente (**Figura 20 A**), y al final de periodo 1 a las 8 semanas tras la intervención con LCD (**Figura 20 B**).

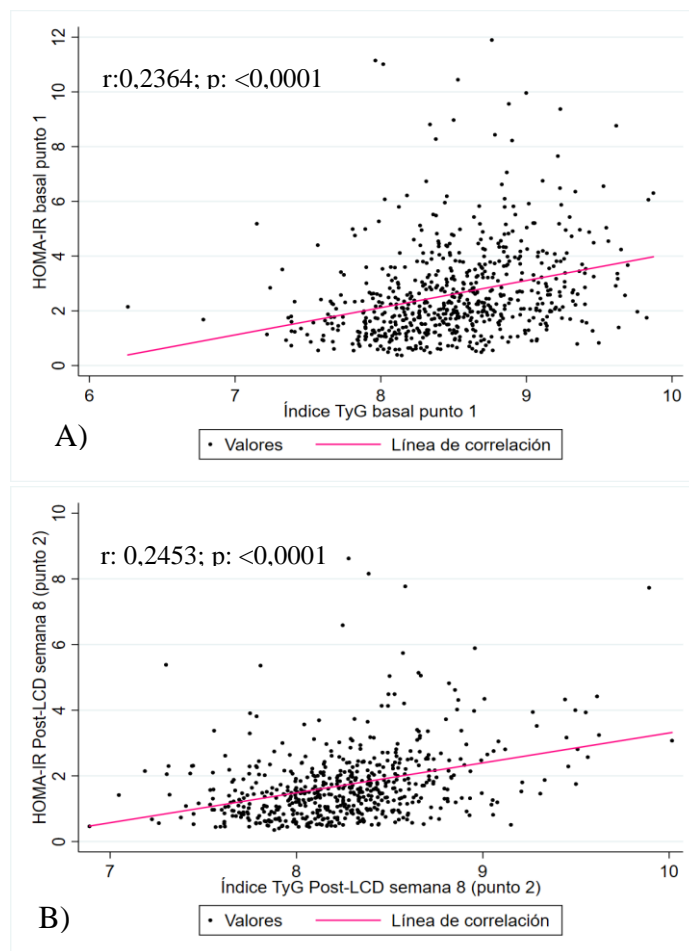


Figura 20: **A)** Correlación entre el Índice TyG y HOMA-IR basal, al inicio del periodo1 (0-8 semanas), **B)** y al final del periodo 1 (0-8 semanas; Post-LCD).

Niveles elevados de los índices TyG y HOMA-IR mostraron una asociación con un mayor riesgo de padecer MetS, aunque el riesgo asociado del índice TyG fue de casi 30 veces mayor que el del índice HOMA-IR, con una OR de 30,4 frente al del HOMA-IR OR de 1,2, siendo ambos estadísticamente significativos con $p < 0,0001$ (**Tabla 10**).

Tabla 10: Análisis de sensibilidad siguiendo modelos de regresión logística, en relación con la capacidad discriminativa del índice TyG y del índice HOMA-IR, frente al diagnóstico de síndrome metabólico en la población con sobrepeso u obesidad en la cohorte DIOGenes.

Síndrome metabólico según criterios ATP-III modificados del NCEP							
	OR (IC al 95%)	p	S (%)	E (%)	VPP (%)	AUC	Punto de corte
Índice TyG	30,4 (16,8 -54,80)	<0,0001	69,23	86,05	76,34	0,841	8,607
HOMA-IR	1,2 (1,17 - 1,45)	<0,0001	37,82	84,29	62,07	0,700	1,971

En la comparación de la AUC del índice TyG frente a la del índice HOMA-IR, el índice TyG mostró ser superior al HOMA-IR con un valor $p < 0,0001$.

OR: Odds Ratio, IC al 95%: Intervalo de confianza al 95%, S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, AUC: *Area under the receiver-operating-characteristics curve* (área bajo la curva de característica operativa del receptor ROC), TyG: índice Triglicéridos-glucosa, HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment* (evaluación del modelo homeostático).

Además, el índice TyG resultó ser superior en la discriminación diagnóstica de síndrome metabólico dentro de la población DIOGenes, con una AUC de 0,841 frente a 0,700 correspondiente al índice HOMA-IR, presentando ambas una significación estadística de p inferior a 0,0001 (**Tabla 10**). Los puntos de corte a partir de los cuales los modelos mostraron una mejor sensibilidad y especificidad para el índice TyG fueron de 8,606 y para el índice HOMA-IR de 1,971, con un VPP (%) de 76,34 y 62,07, respectivamente (**Tabla 10**).

Estas diferencias en cuanto a la buena discriminación del índice TyG dentro del diagnóstico del MetS quedan representadas gráficamente en la **Figura 21**, siendo el índice TyG superior al índice HOMA-IR en cuanto al diagnóstico de MetS siguiendo los criterios ATP-III modificados del NCEP.

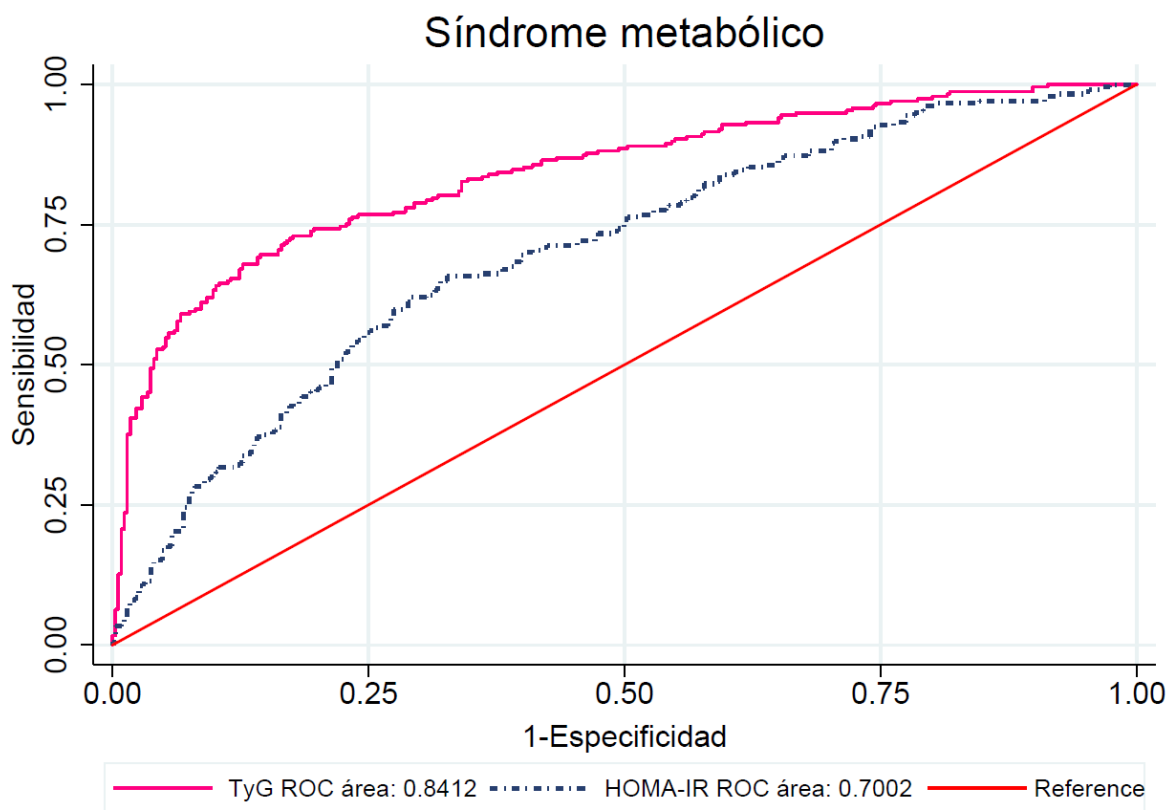


Figura 21: Curvas de reconocimiento operativo, basadas en los índices TyG e índice HOMA-IR para la discriminación diagnóstica del síndrome metabólico dentro de la población DIOGenes.

1.2. El índice TyG como marcador de composición corporal (adiposidad).

El estudio de la asociación de las variables de ajuste en el modelo multivariable (edad, hábito tabáquico, actividad física, consumo de alcohol semanal, colesterol, cambio en la PAM,

cambio en el índice cintura-cadera, con las determinaciones antropométricas y de composición corporal basal (peso, IMC y porcentaje de grasa) y post-LCD en el periodo 1 (semana 0-8), demuestran una correlación positiva y significativa ($r=0,2237$; $p<0,0001$) entre el índice TyG₁ y el peso corporal basal (**Tabla 11**). El índice TyG₁ mostró una correlación negativa ($r=-0,1328$; $p<0,001$) con respecto al tanto por ciento de grasa corporal sin ajustar por técnica de medida y ni por sexo (**Tabla 11**). No obstante, al realizar el análisis estratificando por estas variables técnicas y por sexo, el TyG basal no mostró una relación estadísticamente significativa con ninguna de las técnicas empleadas (**Tabla 11**).

Tabla 11: Estudio de correlaciones entre las de las posibles variables de ajuste (en los modelos multivariantes) tras finalizar el periodo 1 (0-8 semanas), correspondientes a determinaciones antropométricas y de composición corporal Peso (kg), IMC (kg/m²) y Grasa (%).

	Peso ₀₁ (kg)	IMC ₁ (kg/m ²)	†Grasa Corporal ₁ BIA y DEXA (%)	Grasa Corporal (%) BIA		Grasa Corporal (%) DEXA	
				Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
<i>Edad (años)</i>	-0,0335	-0,0544	-0,0420	0,0164*	0,1268*	-0,2728*	0,0053
<i>Sexo</i>	-0,4041***	-0,0156	0,6606***	-	-	-	-
<i>*Hábito tabáquico</i>	0,1371**	0,0941*	0,0581	0,2238*	0,0872	0,1871	0,0558
<i>*Actividad física.</i>	-0,0979*	-0,0420	0,0732	-0,0360	-0,0387	-0,0214	0,1426
<i>*Alcohol semanal</i>	0,0247	-0,0572	-0,1156*	-0,0309	-0,0705	0,0066	-0,0206
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	-0,0416	0,0009	-0,1115*	-0,0205	-0,0365	-0,1398	-0,1265
<i>ΔPAM_{1,2} (mmHg)</i>	0,1073**	0,0499	-0,0629	-0,1749	0,1819*	-0,0001	0,0793
<i>ΔCintura/Cadera_{1,2}</i>	0,0447	-0,0863*	-0,2403***	-0,0341	-0,0625	-0,1281	-0,1022
<i>TyG₁</i>	0,2237***	0,1507**	-0,1328**	-0,0060	0,1150	-0,1003	0,0908

* Hábito tabáquico (no fumador, exfumador, fumador); Actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), alcohol semanal (abstemio, entre semana o a lo largo de la semana, en el fin de semana).

Valor p asociado* <0,05; ** <0,001; *** <0,0001.

^aPAM: Presión arterial media.

† Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Los kilogramos de grasa corporal basal estimados con BIA (valor numérico) mostraron una correlación positiva ($r=0,1820$; $p<0,001$) con el índice TyG, así como al combinar ambas técnicas de BIA y DEXA ($r=0,1421$; $p<0,001$), aunque únicamente para mujeres, mientras para los participantes varones se observó una tendencia negativa y sin llegar a la significación estadística en ninguno de los modelos realizados (**Tabla 12**).

Tabla 12: Correlaciones entre los kilogramos de grasa corporal basal estimados mediante BIA y/o DEXA, en relación con el TyG₁ (basal).

	† Grasa Corporal (Kg) BIA		† Grasa Corporal (Kg) DEXA		†Grasa Corporal (Kg) Combinando BIA y DEXA	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
<i>TyG₁</i>	-0,0170	0,1820**	-0,0970	0,1220	-0,0272	0,1421**

Valor p asociado* <0,05; ** <0,001; *** <0,0001.

† Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y/o DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Por otro lado, al correlacionar el TyG₂ tras la intervención con LCD, frente a los kilogramos absolutos de grasa corporal en el punto 2 (post-LCD), se observó una correlación positiva y significativa en los tres modelos propuestos para BIA (hombre: r=0,2024; p<0,05; mujer r=0,2500; p<0,0001), para DEXA (hombre: r=0,3052; p<0,05; mujer r=0,1765; p<0,05), así como en la combinación de ambas técnicas DEXA y BIA (hombre: r=0,2728; p<0,001; mujer r=0,2233; p<0,0001), como se refleja en la **Tabla 13**.

Tabla 13: Correlaciones entre los kilogramos de grasa corporal post-LCD estimados mediante BIA y/o DEXA, en relación con el TyG₂ (post-LCD), a las 8 semanas de intervención nutricional.

	Grasa Corporal (Kg) BIA		Grasa Corporal (Kg) DEXA		†Grasa Corporal (Kg) Combinando BIA y DEXA	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
TyG ₂	0,2024*	0,2500***	0,3052*	0,1765*	0,2728**	0,2233***

Valor p asociado* < 0,05; ** < 0,001; *** < 0,0001.

† Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

En el modelo de regresión multivariable donde se estimaban los kg de grasa corporal combinando las técnicas de BIA y DEXA se encontró una asociación positiva entre el TyG basal y los kilogramos de grasa corporal. El modelo hiperajustado mostró un coeficiente de regresión β de 6,764 con un valor p de 0,001 (**Tabla 14**). Es decir, por cada unidad de TyG basal, los participantes poseían 6,764 kg más de grasa según los ajustes realizados.

Tabla 14: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) estimada mediante la combinación de BIA y DEXA, basándose en el TyG₁ (basal), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₁)	Grasa ₁ (kg) BIA y DEXA				
	β	IC al 95 %	p	R ²	
<i>Modelo crudo.</i>	1,714	-0,552 3,979	0,138	0,0037	
<i>Modelo de ajuste mínimo.†</i>	2,420	0,063 4,778	0,044	0,0115	
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	2,117	-0,302 4,535	0,086	0,0297**	
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	4,220	1,683 6,757	0,001	0,0321**	
<i>†Además, ajustado por ΔPAM₁₋₂ (mmHg).</i>	1,918	-0,700 4,535	0,151	0,0130	
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera₁₋₂.</i>	2,537	0,118 4,956	0,040	0,0166	
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	2,419	-0,050 4,889	0,055	0,0122	
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	2,281	-0,077 4,640	0,058	0,0143	
<i>Ajuste máximo.</i>	2,962	-0,143 6,068	0,061	0,0638*	
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	6,764	2,925 10,603	0,001	0,0848***	

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM₁₋₂ (mmHg), Δ Cintura/Cadera₁₋₂, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base Δ TyG₁.

*valor p de R² * < 0,05; ** < 0,001; *** < 0,0001.

*PAM: Presión arterial media

† Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

El modelo gráfico de regresión multivariable hiperajustado estimando la grasa (kg) determinada mediante la combinación de BIA y DEXA frente al índice TyG basal (punto 1), confirmó la dirección positiva observada en los modelos realizados, tal y como se muestra gráficamente en la **Figura 22**.

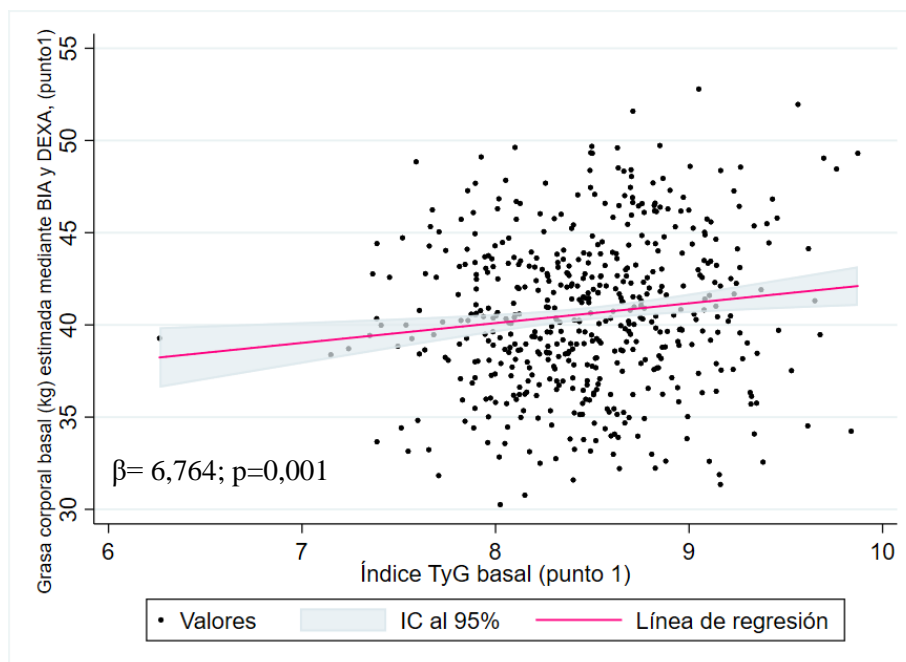


Figura 22: Representación gráfica del modelo hiperajustado, donde se estima grasa corporal basal expresada en kg y estimada mediante BIA y DEXA, frente al TyG basal correspondiente al punto 1.
BIA: Bioimpedanciometría; DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Por otra parte, los modelos de estimación de kilogramos de grasa corporal total mediante BIA mantuvieron esta misma tendencia positiva, como se halla en el modelo de mínimo ajuste, con un coeficiente de regresión β de 2,324 y un valor p de 0,046 (**Tabla 15**).

Tabla 15: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) estimada mediante BIA, basándose en el TyG₁ (basal), con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₁)	Grasa ₁ (kg) BIA				
	β	IC al 95 %		p	R ²
<i>Modelo crudo.</i>	0,862	-1,389	3,113	0,452	0,0014
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	2,324	0,038	4,610	0,046	0,0668***
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	1,908	-0,445	4,260	0,112	0,0853***
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	4,194	1,766	6,623	0,001	0,1022***
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1,2} (mmHg).</i>	1,648	-0,879	4,174	0,200	0,0769***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera_{1,2}.</i>	2,701	0,349	5,053	0,025	0,0782***
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	2,037	-0,398	4,471	0,101	0,0655**
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	2,181	-0,115	4,477	0,063	0,0718***
<i>Ajuste máximo.</i>	2,365	-0,688	5,419	0,128	0,1508***
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	4,373	0,563	8,182	0,025	0,1559**

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM_{1,2} (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base Δ TyG₁; *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media. † Grasa corporal estimada BIA: Bioimpedanciometría.

Además, el modelo hiperajustado arrojó un coeficiente β de 4,373, siendo estadísticamente significativo con valor p de 0,025 (**Tabla 15**). Estas tendencias y direcciones también se encontraron en modelos intermedios (**Tabla 15**), manteniendo la misma dirección que los modelos expuestos previamente (**Tabla 14**). El gráfico de dispersión correspondiente al análisis multivariable del modelo hiperajustado (**Figura 23**) corroboró la misma tendencia en los modelos multivariantes estudiados previamente (**Tabla 15**).

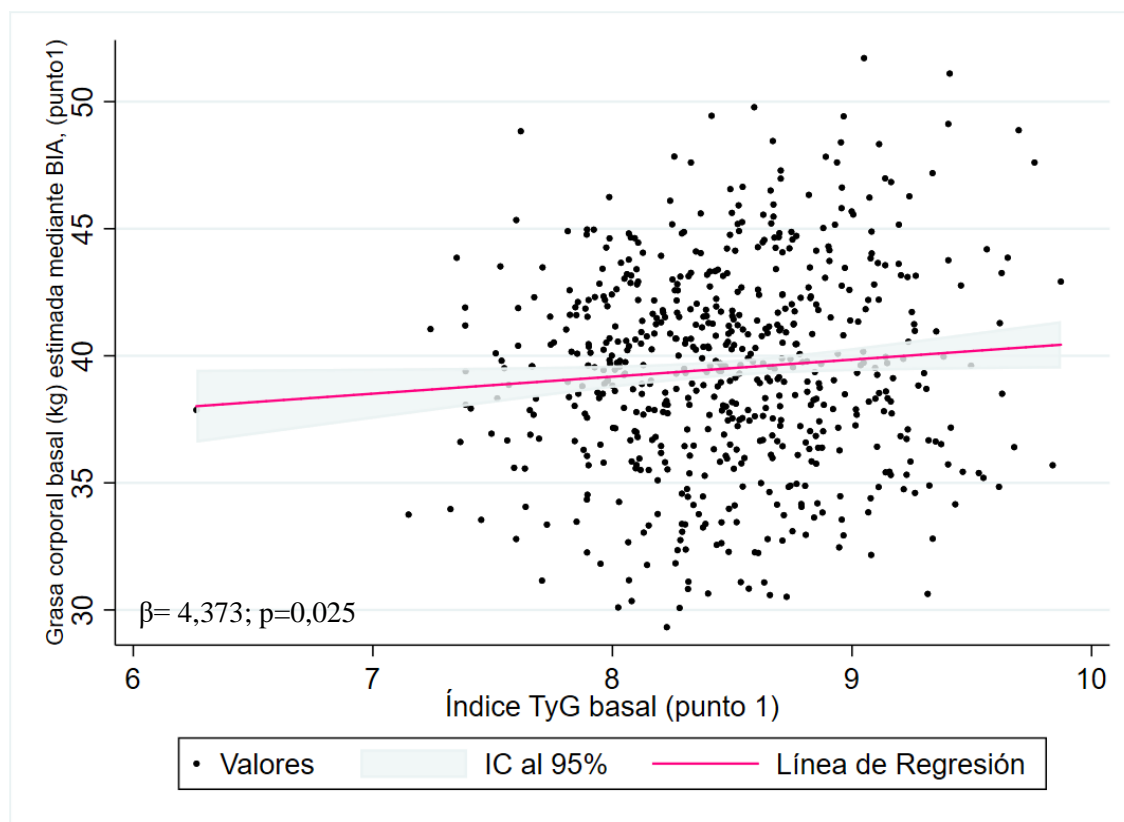


Figura 23: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal basal expresada en kg y estimada mediante BIA, frente al TyG basal correspondiente al punto 1. BIA: Bioimpedanciometría.

La grasa corporal (kg) medida mediante DEXA también mostró una relación positiva con el índice TyG basal en todos los modelos, siendo el hiperajustado el único que llegó a la significación estadística (p de 0,012), con un coeficiente β de 7,624 (**Tabla 16**), es decir, dentro del modelo multivariable, por cada unidad más de TyG basal que los pacientes presentaban se asociaba con un aumento de grasa corporal de 7,6 kg dentro del modelo hiperajustado. En el gráfico de dispersión se observa una tendencia lineal positiva entre el índice TyG basal y los kilogramos de grasa corporal estimados mediante DEXA (**Figura 24**).

Tabla 16: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) estimada mediante DEXA, basándose en el TyG₁ (basal), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₁)	Grasa ₁ (kg) DEXA				
	β	IC al 95 %		p	R ²
<i>Modelo crudo.</i>	1,956	-2,057	5,970	0,338	0,0033
<i>Modelo de ajuste mínimo.†</i>	2,377	-1,760	6,514	0,259	0,037*
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	1,955	-2,308	6,218	0,367	0,0557*
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	4,026	-0,431	8,484	0,076	0,0494*
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1,2}(mmHg).</i>	1,979	-2,158	6,116	0,347	0,0321
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera_{1,2}.</i>	2,009	-2,126	6,145	0,340	0,0493*
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	2,693	-1,524	6,910	0,210	0,0629**
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	2,309	-1,830	6,447	0,273	0,0391
<i>Ajuste máximo.</i>	2,713	-1,988	7,414	0,257	0,1052*
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	7,624	1,716	13,532	0,012	0,1272*

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía (sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM_{1,2} (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}), estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base Δ TyG₁; *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001. † Grasa corporal combinando técnica DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual. ^aPAM: Presión arterial media. DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

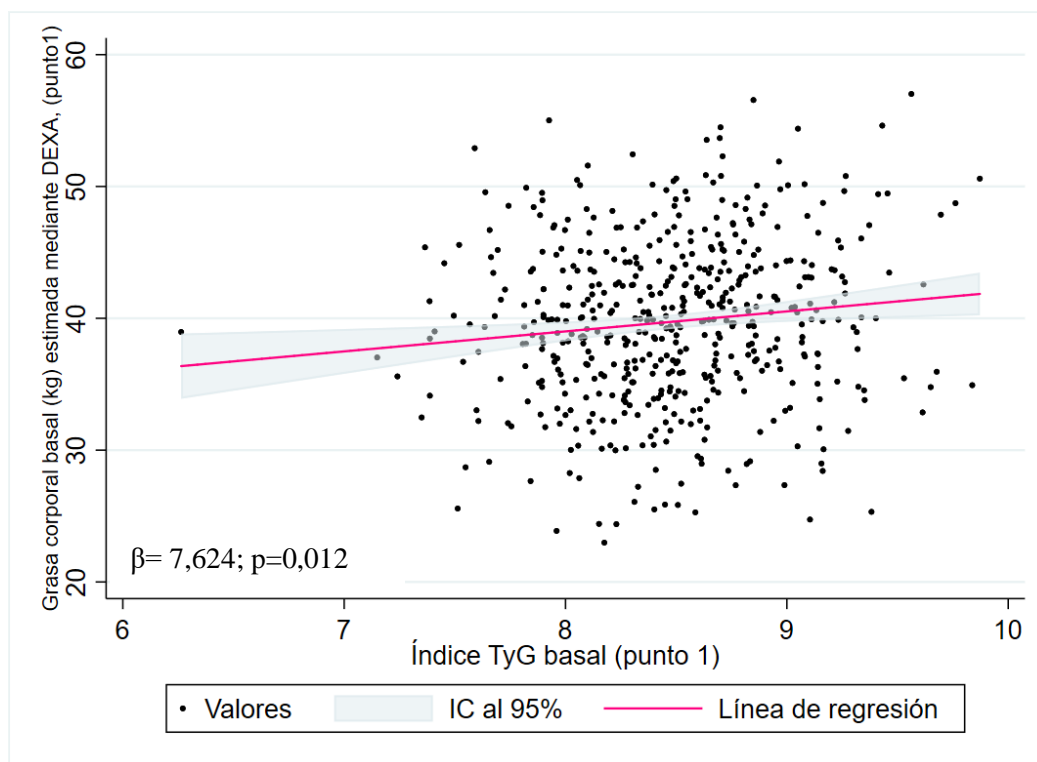


Figura 24 Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal basal expresada en kg y estimada mediante DEXA, frente al TyG basal correspondiente al punto 1. DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

En relación con el punto 2 del programa nutricional, es decir, al final de las 8 semanas de intervención dietética con LCD, los modelos de ajuste multivariable correspondientes a la estimación de los kilogramos de grasa corporal determinados mediante las técnicas de BIA

y DEXA, mostraron una dirección positiva y significativa ($p < 0,0001$) en cada uno de los modelos propuestos, basándose en el índice TyG₂ como estimador (**Tabla 17**). El modelo de ajuste máximo presentó un coeficiente de regresión β de 6,768 ($p < 0,0001$) y el modelo de hiperajustado una β de 6,938 ($p < 0,0001$).

Tabla 17: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) en el punto 2 a las 8 semanas de intervención nutricional, estimada mediante la combinación de BIA y DEXA, basándose en el TyG₂ (post-LCD), con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₂)	Grasa ₂ (kg) BIA y DEXA				
	β	IC al 95 %	p	R ²	
<i>Modelo crudo.</i>	6,098	3,997	8,200	<0,0001	0,0522***
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	6,405	4,303	8,507	<0,0001	0,0844***
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	6,087	3,915	8,260	<0,0001	0,0927***
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	7,512	5,342	9,681	<0,0001	0,1036***
<i>†Además, ajustado por ΔPAM₁₋₂ (mmHg).</i>	6,523	4,084	8,962	<0,0001	0,077***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera₁₋₂.</i>	6,655	4,507	8,803	<0,0001	0,0918***
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	6,189	4,012	8,367	<0,0001	0,0833***
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	6,470	4,381	8,558	<0,0001	0,0962***
<i>Ajuste máximo.</i>	6,768	4,061	9,475	<0,0001	0,1094***
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	6,936	3,852	10,021	<0,0001	0,1099***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM₁₋₂ (mmHg), Δ Cintura/Cadera₁₋₂, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base Δ TyG₁; *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media. Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Aunque todos los modelos multivariados realizados siguieron las mismas tendencias estadísticas, el modelo hiperajustado fue el único representado en un gráfico de dispersión, observándose el índice TyG en eje de abscisas y los kilogramos de grasa corporal en el eje de ordenadas. En estas graficas se aprecia que la línea de regresión presenta una dirección positiva al enfrentar los kg de grasa corporal (estimada mediante las técnicas de BIA y DEXA) frente al índice TyG₂ correspondientes al punto 2 tras la intervención con LCD (**Figura 25**). Los resultados expuestos en la **Tabla 17** siguieron las mismas tendencias que las encontradas en la **Tabla 14**, **Tabla 15** y **Tabla 16** en este mismo apartado, donde se observó una relación positiva y significativa entre los kg de grasa basal y el índice TyG basal. En efecto, teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, por cada unidad de aumento en el TyG₂ de los participantes, se asoció con un aumento en la masa grasa corporal total que osciló en un rango estimado de alrededor de 6,7 a 6,9 kg, en función del modelo multivariable aplicado.

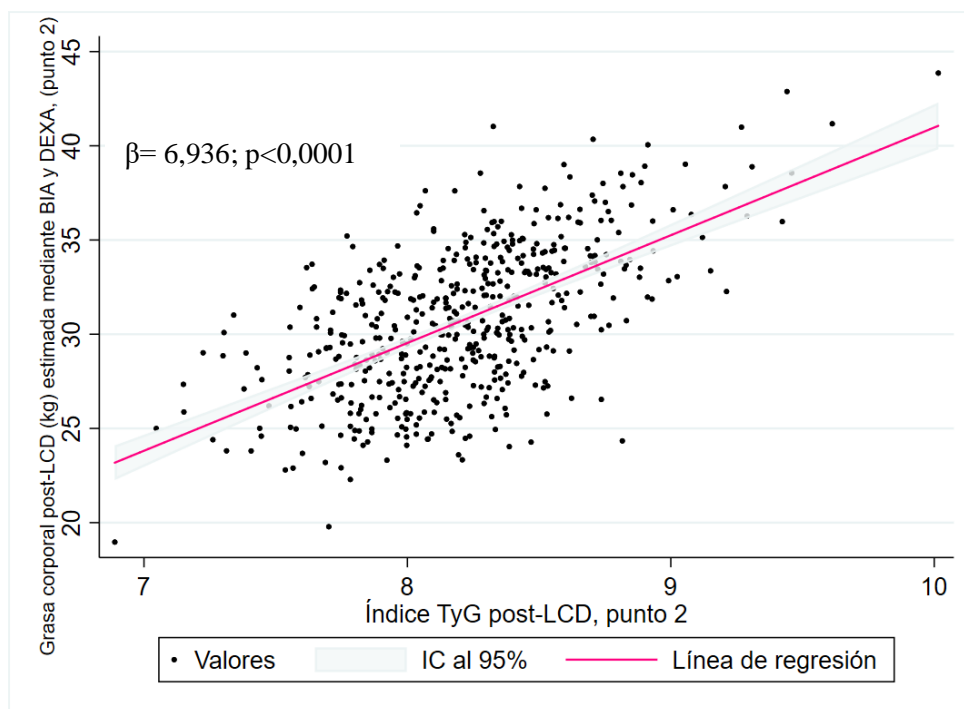


Figura 25: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal expresada en kg en el punto 2 (post-LCD) y medida mediante BIA y DEXA, frente al TyG₂ (post-LCD) correspondiente al punto 2. Grasa corporal estimada combinando las técnicas. BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

La estimación de kilogramos de grasa en el punto 2 (mediante BIA), mostró una dirección positiva y significativa en todos los modelos multivariantes realizados, destacando el modelo hiperajustado con una β de 5,674 con un valor $p < 0,0001$ (**Tabla 18**).

Tabla 18: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) en el punto 2 a las 8 semanas de intervención nutricional, estimada mediante BIA, basándose en el TyG₂ (post-LCD), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₂)	Grasa ₂ (kg) BIA				
	β	IC al 95 %		p	R ²
<i>Modelo crudo.</i>	4,894	2,544	7,244	<0,0001	0,0409**
<i>Modelo de ajuste mínimo.†</i>	5,146	2,862	7,430	<0,0001	0,1386***
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	4,670	2,298	7,042	<0,0001	0,1509***
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	6,251	3,920	8,582	<0,0001	0,1659***
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1,2} (mmHg).</i>	4,641	1,925	7,357	0,001	0,1325***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera_{1,2}.</i>	5,590	3,238	7,942	<0,0001	0,1490***
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	4,812	2,443	7,182	<0,0001	0,1386***
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	5,195	2,918	7,472	<0,0001	0,1514***
<i>Ajuste máximo.</i>	4,887	1,840	7,933	<0,0001	0,1851***
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	5,674	2,258	9,091	<0,0001	0,1877***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM_{1,2} (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base Δ TyG₁; *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media. Grasa corporal estimada mediante BIA: Bioimpedanciometría.

La asociación positiva entre los kilogramos de grasa corporal medidos mediante BIA y el TyG₂ quedó representada gráficamente en la **Figura 26**, confirmando la dirección de los resultados expuestos en la **Tabla 18**.

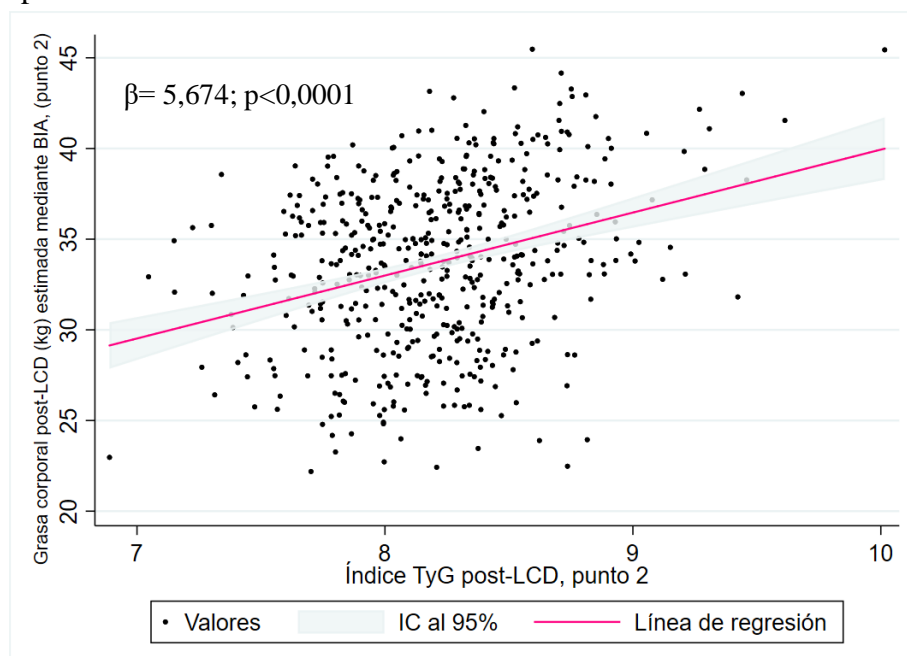


Figura 26: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal expresada en kg en el punto 2 (post-LCD) y medida mediante BIA, frente al TyG₂ (post-LCD) correspondiente al punto 2. BIA Bioimpedanciometría.

Los kilogramos de grasa corporal en el punto 2 (post-LCD) determinados a través de DEXA, revelaron una asociación significativa y positiva en cada uno de los modelos propuestos, mostrando en el modelo hiperajustado una β de 9,387 y un valor p de 0,001 (**Tabla 19**).

Tabla 19: Modelos de ajuste multivariable para estimar la grasa corporal (kg) en el punto 2 a las 8 semanas de intervención nutricional, estimada mediante DEXA, basándose en el TyG₂ (post-LCD), incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₂)	Grasa ₂ (kg) DEXA				
	β	IC al 95 %		p	R ²
<i>Modelo crudo.</i>	8,326	3,847	12,805	<0,0001	0,0478**
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	9,671	5,239	14,102	<0,0001	0,1073***
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	9,319	4,794	13,844	<0,0001	0,1218***
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	10,948	6,267	15,629	<0,0001	0,1162***
<i>†Además, ajustado por ΔPAM₁₋₂ (mmHg).</i>	9,619	5,245	13,993	<0,0001	0,1073***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera₁₋₂.</i>	9,544	5,129	13,960	<0,0001	0,1179***
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	10,058	5,544	14,571	<0,0001	0,1358***
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	9,764	5,364	14,163	<0,0001	0,1200***
<i>Ajuste máximo.</i>	9,860	5,100	14,620	<0,0001	0,1709***
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	9,387	3,888	14,885	0,001	0,1692**

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM₁₋₂ (mmHg), Δ Cintura/Cadera₁₋₂, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base Δ TyG₁; *valor p de R² *<0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media. Grasa corporal estimada mediante DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Finalmente, los kilogramos de masa grasa estimados mediante DEXA quedaron plasmados frente al índice TyG₂ correspondiente al punto 2 (post-LCD), apoyando una vez más la asociación positiva entre el TyG y la masa grasa corporal (**Figura 27**).

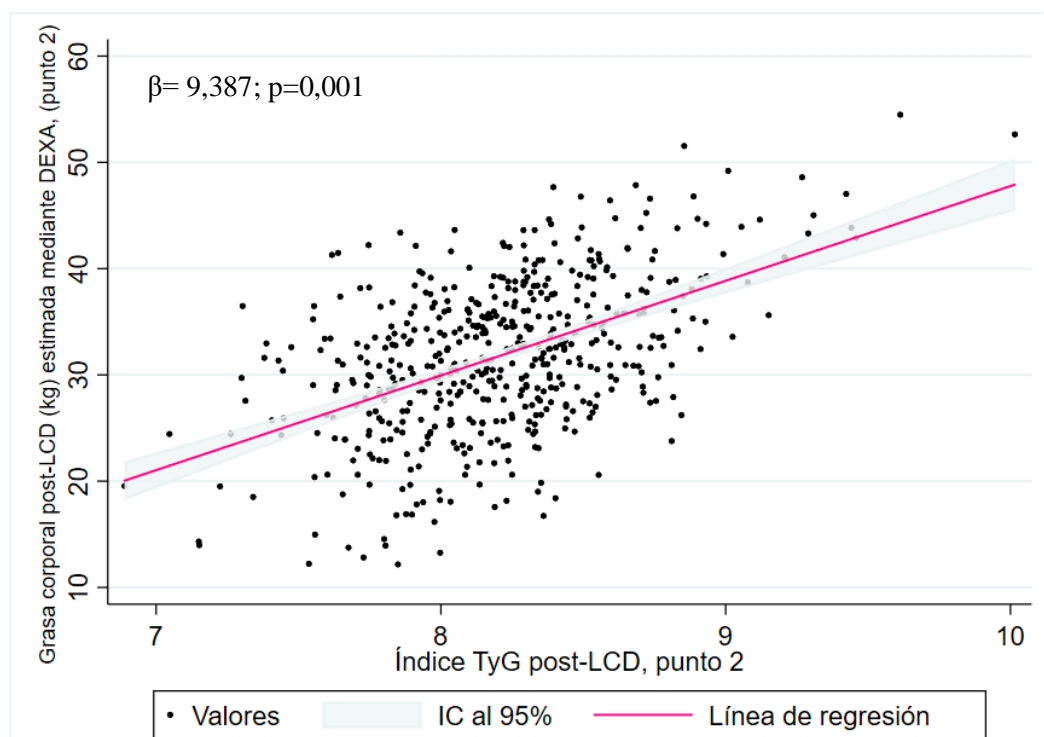


Figura 27: Gráfico de dispersión correspondiente al modelo hiperajustado, estimando la cantidad de grasa corporal (kg) en el punto 2 (post-LCD) y medida mediante DEXA, frente al TyG₂ (post-LCD) correspondiente al punto 2. DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Resumidamente, tanto los valores de TyG basales como tras el periodo de intervención con LCD, mostraron una asociación estadística con la grasa corporal (kg), determinada con BIA y/o DEXA.

1.3.El índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD) durante 8 semanas.

Las determinaciones antropométricas, clínicas y bioquímicas mejoraron clínicamente tras las 8 semanas de intervención hipocalórica (LCD), donde los participantes disminuyeron una media de -11,00 kg de peso, así como hasta -7,24 cm en la circunferencia de la cadera y -9,96 unidades de mmHg en la presión arterial media, siendo estos cambios estadísticamente significativos (**Tabla 20**). Este mismo patrón fue hallado en las determinaciones bioquímicas sanguíneas, con una reducción del LDL-c de -25,74 mg/dl y HDL-c de -2,62 mg/dl ($p < 0,0001$). Las concentraciones de glucosa (-1,97 mg/dl) y triglicéridos (-27,89 mg/dl) en

sangre siguieron esta misma tendencia ($p < 0,0001$). Los valores correspondientes al estudio de resistencia a la insulina también mejoraron, con una reducción de los niveles de insulina de -4,20 unidades, así como índice del TyG y del índice HOMA-IR, los cuales también disminuyeron, -0,25 y -1,29 unidades, respectivamente (**Tabla 20**), de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabla 20: Efectos y resultados de la intervención de pérdida de peso inducida por (dieta baja en calorías; LCD) sobre las medidas antropométricas y bioquímicas, basado en un análisis “*per protocol*”, en el periodo 0-8 semanas.

	Efecto: Diferencia periodo 1 (semana 0-8)	
	Media \pm DE	valor p
<i>Peso (kg)</i>	-11,00 \pm 1,77	<0,0001
<i>IMC (kg/m²)</i>	-3,78 \pm 0,40	<0,0001
<i>Circunferencia cintura (cm)</i>	-9,90 \pm 0,53	<0,0001
<i>Circunferencia cadera (cm)</i>	-7,24 \pm 0,56	<0,0001
<i>Grasa (%)</i>	-4,95 \pm 0,27	<0,0001
<i>Ratio Cintura/Cadera</i>	-0,03 \pm 0,01	<0,0001
<i>PAS (mmHg)</i>	-11,23 \pm 1,48	<0,0001
<i>PAD (mmHg)</i>	-9,33 \pm 1,40	<0,0001
<i>PAM (mmHg)</i>	-9,96 \pm 1,24	<0,0001
<i>PAP (mmHg)</i>	-1,87 \pm 1,56	<0,0001
<i>Colesterol (mg/dL)</i>	-25,74 \pm 4,01	<0,0001
<i>LDL-c (mg/dL)</i>	-17,64 \pm 3,12	<0,0001
<i>HDL-c (mg/dL)</i>	-2,62 \pm 2,30	<0,0001
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	-1,97 \pm 1,09	<0,0001
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	-27,89 \pm 16,30	<0,0001
<i>PCR (mg/L)</i>	-0,87 \pm 0,39	<0,0001
<i>Insulina (μU/ml)</i>	-4,20 \pm 0,20	<0,0001
<i>Índice TyG</i>	-0,25 \pm 0,01	<0,0001
<i>HOMA-IR</i>	-1,29 \pm 0,07	<0,0001

Índice de masa corporal (IMC); Presión arterial sistólica (PAS); Presión arterial diastólica (PAD); Presión arterial media (PAM); Presión arterial de pulso (PAP); Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c); Proteína C reactiva (PCR). Déficit energético estimado (DEE).

El TyG₁ (basal) estuvo correlacionado significativamente ($p < 0,0001$) con mayores cambios de peso correspondiente al periodo 1 (0-8 semanas). Además, niveles iniciales más altos de TyG₂ se correlacionaron directamente ($p < 0,0001$) con una menor pérdida de grasa (**Tabla 21**), en tanto que unas mayores diferencias entre el TyG₁ (basal) y TyG₂ (post-LCD), es decir, un mayor Δ TyG₁, se relacionaron positivamente con la pérdida de grasa tras la intervención nutricional con LCD (**Tabla 21**).

Tabla 21: Correlaciones entre las variables de ajuste (en los modelos multivariantes), con las variaciones de composición corporal Δ Peso₁ (kg), Δ IMC₁ (kg/m²) y Δ Grasa₁ (%), correspondientes al periodo 1 (0-8 semanas), resultantes de las diferencias entre los valores basales y post-LCD a las 8 semanas de intervención nutricional.

Coefficiente de correlación (r)	Δ Peso ₁ (kg)	Δ IMC ₁ (kg/m ²)	Δ Grasa ₁ (%)†
Edad (años)	-0,0059	-0,0110	-0,0573
Sexo	-0,3644***	-0,1665***	-0,0593
†Hábito tabáquico	0,0833*	0,0565	-0,0063
†Actividad física.	-0,0288	0,0119	0,0118
†Alcohol semanal	0,0425	0,0060	0,0635
Colesterol (mg/dL)	-0,0581	-0,0378	-0,1214*
^a Δ PAM _{1,2} (mmHg)	0,2359***	0,2145***	0,1416*
Δ Cintura/Cadera _{1,2}	0,1679***	0,1103**	0,1808**
TyG ₁	0,1231**	0,0723	-0,0475
TyG ₂	-0,0122	-0,0162	-0,2310***
Δ TyG _{1,2}	0,1425***	0,0911*	0,1859***

† Hábito tabáquico (no fumador, exfumador, fumador,); Actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), alcohol semanal (abstemio, entre semana o a lo largo de la semana, en el fin de semana).

Valor p asociado *<0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media.

†Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

La pérdida de peso en el periodo 1 (Δ Peso₁ (kg)) mostró una asociación positiva y significativa ($\beta = 0,910$; $p=0,001$), en el modelo “*crudo*” de regresión, basándose en el TyG₁ (basal) como predictor de las pérdidas de peso inducidas por la dieta de restricción calórica (Tabla 22). Esta misma tendencia se mostraba en el modelo de ajuste máximo con una β de 0,812 y un valor p de 0,017 (Tabla 22).

Tabla 22: Modelo de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Peso₁ (kg), utilizando TyG₁ basal como predictor de cada estimación. Con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₁)	Δ Peso ₁ (kg)				
	β	IC al 95 %		p	R ²
Modelo Crudo	0,910	0,361	1,458	0,001	0,0151*
Modelo de ajuste mínimo. †	0,194	-0,347	0,735	0,482	0,1395***
†Además, ajustado por hábito tabáquico.	0,349	-0,200	0,899	0,212	0,1610***
†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).	0,566	-0,015	1,147	0,056	0,1529***
†Además, ajustado por Δ PAM _{1,2} (mmHg).	0,078	-0,506	0,662	0,794	0,1644***
†Además, ajustado por Δ Cintura/Cadera _{1,2} .	0,208	-0,338	0,754	0,455	0,1482***
†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.	0,219	-0,350	0,789	0,450	0,1411***
†Además, ajustado por alcohol semanal	0,193	-0,349	0,735	0,485	0,1398***
Ajuste máximo	0,812	0,145	1,479	0,017	0,2178***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ MBP_{1,2} (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); tiempo de ejercicio diario (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana); *valor p de R² *<0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media.

La representación gráfica de la pérdida de peso corporal estimada por el TyG₁ basal (punto 1), confirmó el sentido de la intervención con LCD (**Figura 28**) correspondiente al modelo de ajuste máximo. Los pacientes con niveles elevados de TyG₁ tendían a tener mayor pérdida de peso (Δ Peso₁) dentro del periodo del programa nutricional tras las 8 semanas de intervención con LCD.

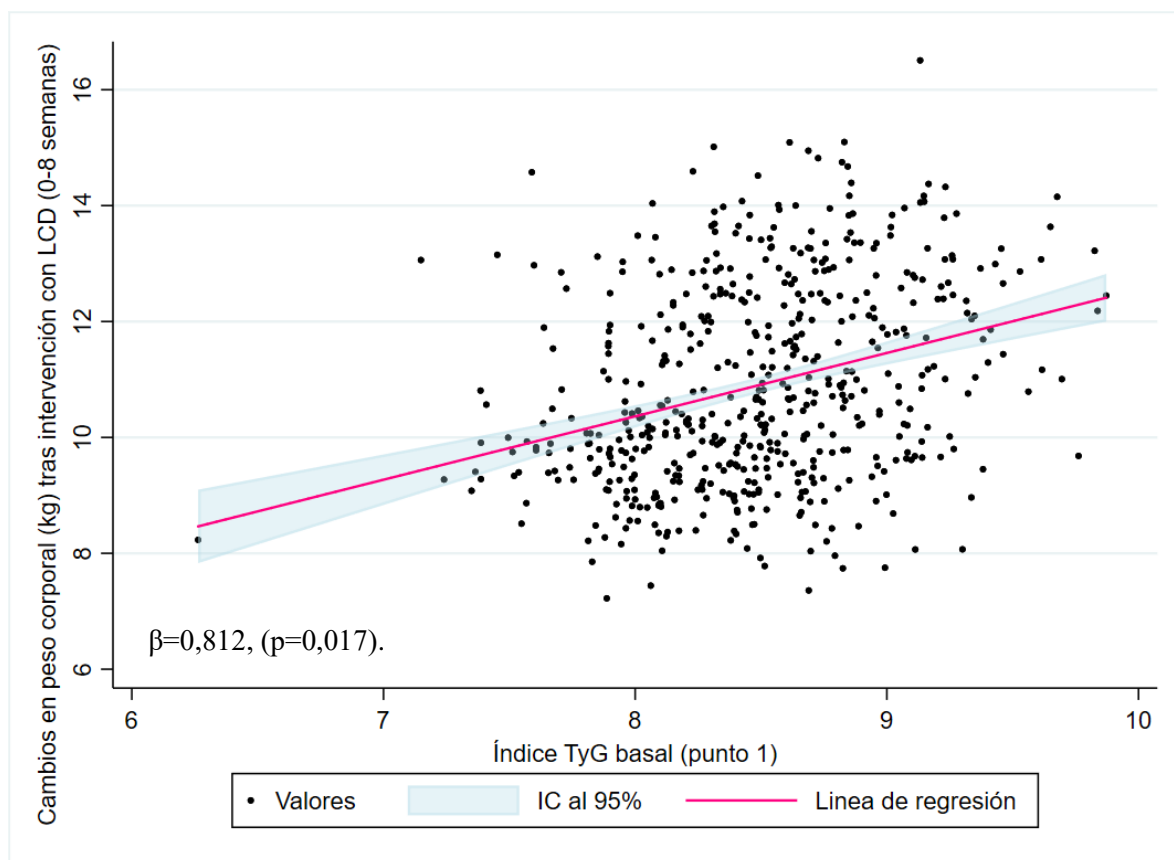


Figura 28: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo: estimación de la pérdida de peso (Δ Peso₁) mediante el TyG₁ (basal). Periodo 1; 0-8 semanas de intervención con LCD. LCD: *Low Calorie Diet*.

Por otro lado, la pérdida de peso estimada mediante la reducción el IMC (Δ IMC₁) correspondiente al periodo 1 a las 8 semanas de intervención, mostró en el modelo “*crudo*” una asociación positiva con un coeficiente de regresión β de 0,168, pero con una significación marginal valor p de 0,057, basándose en el TyG₁ (basal) como predictor de cambio (**Tabla 23**). Este resultado fue congruente con lo observado al realizar el modelo de máximo ajuste dentro de los modelos multivariados tanto para Δ Peso₁ (kg) y para Δ IMC₁ (kg/m²) con una de $\beta=0,812$, ($p=0,017$) y de $\beta=0,265$, ($p=0,018$), respectivamente (**Tabla 22 y Tabla 23**).

Tabla 23: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar ΔIMC_{1-2} (kg/m^2), utilizando TyG_1 basal como predictor de cada estimación, incluyendo los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R^2 .

Variable independiente (TyG_1)	ΔIMC_1 (kg/m^2)				
	β	IC al 95 %	p	R^2	
<i>Modelo Crudo</i>	0,168	-0,005	0,342	0,057	0,0052
<i>Modelo de ajuste mínimo.</i>	0,067	-0,114	0,247	0,470	0,0320**
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	0,134	-0,047	0,316	0,147	0,0464**
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	0,145	-0,050	0,340	0,145	0,038**
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1-2} (mmHg).</i>	0,054	-0,140	0,247	0,585	0,0648***
<i>†Además, ajustado por $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$.</i>	0,069	-0,115	0,252	0,461	0,0389**
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	0,075	-0,114	0,264	0,438	0,0346**
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal</i>	0,066	-0,115	0,247	0,475	0,0322**
<i>Ajuste máximo</i>	0,265	0,046	0,483	0,018	0,1025***

†El modelo de ajuste máximo sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), ΔMBP_{1-2} (mmHg), $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); tiempo de ejercicio diario (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana).

*valor p de R^2 *<0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media.

La reducción de IMC perteneciente al periodo 1, predicha mediante el TyG_1 (basal), queda representada en la gr, en la **Figura 29**, donde se corrobora la dirección de las estimaciones del modelo de ajuste máximo.

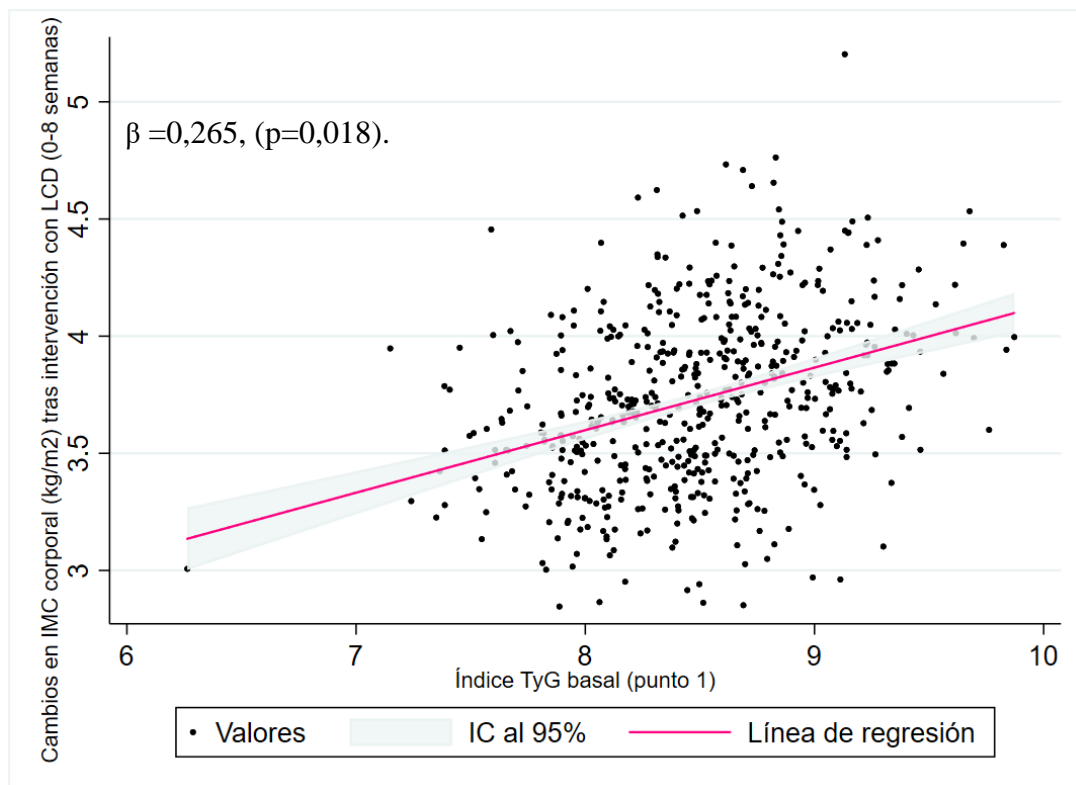


Figura 29: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo; estimando el ΔIMC_1 , mediante TyG_1 (basal), mostraron la reducción de peso inducida por la intervención con LCD en el periodo 1 (0-8 semanas).

Así, mayores niveles de TyG₁ basal se asocian a una mayor pérdida de peso estimada por IMC. Por el contrario, la estimación de la pérdida de grasa Δ Grasa₁(%), basada en el TyG basal mostró la misma dirección positiva (modelo de ajuste máximo) que la observada en Δ Peso₁ (kg) y Δ IMC₁, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa (**Tabla 24**).

Tabla 24: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Grasa₁ (%), utilizando TyG₁ basal como predictor de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₁)	Δ Grasa ₁ (%) †				
	β	IC al 95 %	p	R ²	
<i>Modelo Crudo</i>	-0,309	-1,010	0,393	0,387	0,0023
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	-0,373	-1,095	0,349	0,310	0,0138
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	-0,294	-1,039	0,451	0,438	0,0138
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	-0,120	-0,890	0,651	0,760	0,0236
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1,2} (mmHg).</i>	-0,161	-1,053	0,731	0,722	0,0210
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera_{1,2}.</i>	-0,151	-0,889	0,587	0,687	0,0378*
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	-0,415	-1,174	0,344	0,283	0,0195
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal</i>	-0,344	-1,069	0,380	0,350	0,0182
<i>Ajuste máximo</i>	0,511	-0,549	1,572	0,343	0,0767

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ MBP_{1,2} (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); tiempo de ejercicio diario (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana); *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media.

†Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Por otro lado, el índice TyG₂ correspondiente al final del periodo 1 a las 8 semanas intervención (punto 2), no mostró una relación estadística con ninguno de los modelos de ajuste correspondientes a la pérdida de peso en el periodo 1 Δ Peso₁ (kg) (**Tabla 25**).

Tabla 25: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Peso₁ (kg), utilizando TyG₂ (Post-LCD) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₂)	Δ Peso ₁ (kg)				
	β	IC al 95 %	p	R ²	
<i>Modelo Crudo</i>	-0,105	-0,749	0,539	0,749	0,0001
<i>Ajustados por edad (años) y sexo.</i>	-0,303	-0,913	0,307	0,329	0,1329***
<i>Además, se ajustó estado de tabaquismo.</i>	-0,200	-0,808	0,407	0,518	0,1513***
<i>Además, ajustado por el colesterol (mg/dL)</i>	-0,093	-0,723	0,538	0,773	0,1406***
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1,2} (mmHg).</i>	-0,261	-0,963	0,440	0,465	0,1555***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera_{1,2}.</i>	-0,241	-0,856	0,375	0,443	0,1392***
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	-0,283	-0,916	0,350	0,380	0,1343***
<i>Además, ajustado por el alcohol semanal.</i>	-0,310	-0,921	0,301	0,319	0,1335***
<i>Ajuste máximo</i>	0,171	-0,569	0,913	0,649	0,1944***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM_{1,2} (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana).

*valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media.

El índice TyG₂ tampoco mostró una relación estadística en ninguno de los modelos de regresión lineal múltiple al estimar la pérdida de peso inducida por LCD (**Tabla 26**) según los cambios en el IMC.

Tabla 26: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar ΔIMC_1 (kg/m²), utilizando TyG₂ (Post-LCD) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₂)	ΔIMC_1 (kg/m ²)				
	β	IC al 95 %	p	R ²	
<i>Modelo Crudo.</i>	-0,044	-0,247	0,159	0,672	0,0003
<i>Ajustados por edad (años) y sexo.</i>	-0,077	-0,281	0,127	0,461	0,0282**
<i>Además, se ajustó estado de tabaquismo.</i>	-0,029	-0,230	0,172	0,775	0,0385**
<i>Además, ajustado por el colesterol (mg/dL).</i>	-0,037	-0,248	0,175	0,734	0,0310**
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1-2} (mmHg).</i>	-0,029	-0,261	0,204	0,807	0,0593***
<i>†Además, ajustado por $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$.</i>	-0,058	-0,265	0,149	0,584	0,0331**
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	-0,067	-0,277	0,144	0,534	0,0306*
<i>Además, ajustado por el alcohol semanal.</i>	-0,077	-0,281	0,128	0,462	0,0286*
<i>Ajuste máximo</i>	0,095	-0,147	0,337	0,442	0,0837***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), ΔPAM_{1-2} (mmHg), $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana); *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media.

Por otra parte, el índice TyG₂ (punto 2; final del periodo1; a las 8 semanas), tras la intervención con LCD, mostró estar significativamente relacionado (p<0,05) con la reducción de grasa en el periodo 1 (ΔGrasa_1 (%)) en todos los modelos de ajuste, con una β de -1,473 y p de 0,015 para el modelo de máximo ajuste (**Tabla 27**).

Tabla 27: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar ΔGrasa_{1-2} (%), utilizando el TyG₂ (Post-LCD) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (TyG ₂)	ΔGrasa_1 (%)				
	β	IC al 95 %	p	R ²	
<i>Modelo Crudo</i>	-1,576	-2,298	-0,854	<0,0001	0,0534***
<i>Ajustados por edad (años) y sexo.</i>	-1,597	-2,346	-0,848	<0,0001	0,0595**
<i>Además, se ajustó estado de tabaquismo.</i>	-1,679	-2,449	-0,910	<0,0001	0,0651**
<i>Además, ajustado por el colesterol (mg/dL).</i>	-1,476	-2,263	-0,690	<0,0001	0,0623**
<i>†Además, ajustado por ΔPAM_{1-2} (mmHg).</i>	-1,633	-2,667	-0,599	0,002	0,0599*
<i>†Además, ajustado por $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$.</i>	-1,481	-2,246	-0,717	<0,0001	0,0807**
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	-1,717	-2,487	-0,947	<0,0001	0,0730**
<i>Además, ajustado por el alcohol semanal.</i>	-1,593	-2,343	-0,843	<0,0001	0,0642*
<i>Ajuste máximo.</i>	-1,473	-2,653	-0,293	0,015	0,1043*

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía (sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), ΔPAM_{1-2} (mmHg), $\Delta\text{Cintura/Cadera}_{1-2}$), estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana); *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media. †Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

La relación entre la disminución del porcentaje de grasa (%) inducida por LCD y TyG_2 ha sido representada de manera gráfica (**Figura 30**), confirmando la dirección del resultado expuesto en la **Tabla 27**. Así, aquellos individuos con niveles de TyG_2 más elevados (post-LCD) mostraron una mayor resistencia a la pérdida de grasa corporal (Δ Grasa corporal₁, %), tras la intervención dietética con LCD.

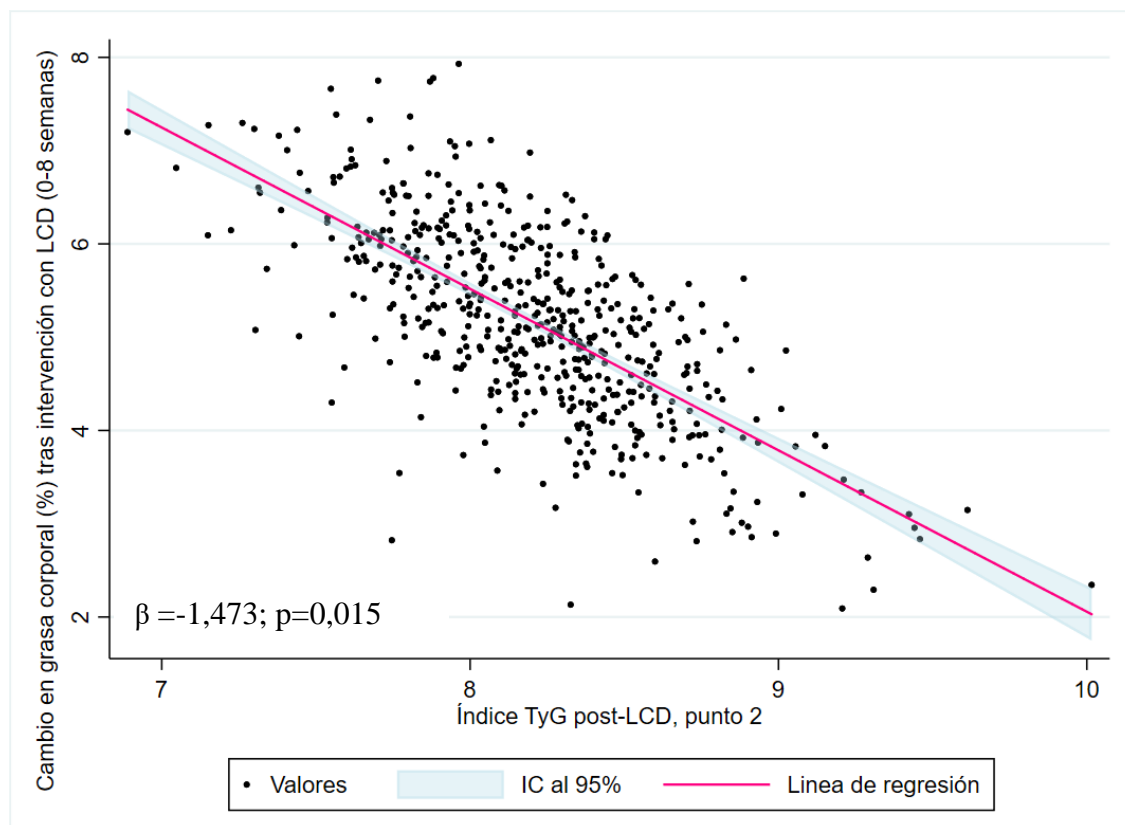


Figura 30: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo: estimación la pérdida de Δ Grasa₁₋₂ (%) mediante TyG_2 (post-LCD). Final del periodo 1; punto 2; a las 8 semanas de intervención.

2. Resultados descriptivos, estratificado por cada una de las cinco dietas con diferente distribución de macronutrientes.

El análisis descriptivo tuvo como objetivo el estudio del papel de las dietas (5 grupos) en el mantenimiento del peso y su impacto en la resistencia a la insulina. El IMC medio fue de $34,40 \pm 4,90$ kg/m², el peso de $99,80 \pm 17,50$ kg y el porcentaje de grasa corporal de $39,09 \pm 8,08$ % (datos no mostrados en tablas). Los datos correspondientes a cada grupo de dietas incluyen las distintas variables relativas a marcadores bioquímicos (glucosa, triglicéridos, colesterol total, LDL-c, HDL-c, PCR, creatinina y fibrinógeno) y antropométricos/clínicos (peso, talla, cintura, PAS, PAD, PAM y PAP), los cuales revelaron las tendencias esperadas para una población con sobrepeso/obesidad (**Tabla 28**).

Tabla 28: Características clínicas y metabólicas de la población participante en el proyecto DIOGenes, basales estratificadas por dietas. Siguiendo el análisis “*Intention to treat*”.

Variables basales	N=744	Control N= 151	LP/LGI N=143	LP/HGI N=149	HP/LGI N=153	HP/HGI N=146	p
	N	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	742	42 ± 7	41 ± 6	41 ± 6	42 ± 7	42 ± 6	0,281
Sexo	742	151	143	149	153	146	0,884
Hombre	258	52 (34,4%)	48 (33,6%)	49 (32,9%)	53 (34,6%)	52 (35,6%)	
Mujer	484	99 (65,6%)	95 (66,4%)	100 (67,1%)	100 (65,4%)	99 (67,8%)	
Peso (kg)	742	99,76 ± 17,49	100,41 ± 17,28	99,38 ± 16,88	99,51 ± 17,67	100,16 ± 18,47	0,986
*IMC (kg/m ²)	742	34,43 ± 4,77	34,56 ± 5,52	34,48 ± 4,95	34,33 ± 4,74	34,10 ± 4,72	0,946
Circunferencia de cintura (cm)	732	107,75 ± 12,75	107,79 ± 13,15	107,52 ± 13,03	106,87 ± 12,43	107,80 ± 13,54	0,963
Grasa corporal (%)	651	40,60 ± 8,73	40,05 ± 9,65	40,21 ± 8,38	39,95 ± 9,87	39,56 ± 8,77	0,922
*IMLG	653	20,29 ± 2,30	20,44 ± 3,58	20,49 ± 2,62	20,39 ± 2,95	20,43 ± 2,26	0,984
Colesterol (mg/dL)	742	190,45 ± 39,40	188,25 ± 43,60	189,45 ± 37,00	191,06 ± 37,80	190,24 ± 40,90	0,979
*LDL-c (mg/dL)	742	118,35 ± 35,10	118,43 ± 37,00	117,99 ± 31,30	118,40 ± 32,60	120,53 ± 35,30	0,972
*HDL-c (mg/dL)	742	47,59 ± 12,90	47,22 ± 12,50	46,88 ± 12,40	48,25 ± 14,00	45,74 ± 11,10	0,518
Triglicéridos (mg/dL)	744	124,73 ± 62,90	115,04 ± 55,80	125,12 ± 62,60	124,21 ± 68,00	121,91 ± 52,30	0,597
Glucosa (mg/dL)	736	90,66 ± 10,30	89,29 ± 11,80	88,37 ± 12,30	88,49 ± 12,60	89,05 ± 12,20	0,464
Insulina µIU/mL	712	11,93 ± 12,08	13,27 ± 15,13	10,63 ± 6,00	10,27 ± 5,97	12,09 ± 11,64	0,127
Índice TyG	736	8,51 ± 0,53	8,43 ± 0,49	8,50 ± 0,47	8,47 ± 0,57	8,50 ± 0,46	0,641
HOMA-IR	697	2,79 ± 2,91	3,20 ± 3,79	2,39 ± 1,43	2,41 ± 1,58	2,81 ± 2,55	0,055
HOMA-β (%)	697	144,0 ± 280,2	153,1 ± 188,8	151,7 ± 140,5	132,4 ± 90,8	179,0 ± 243,7	0,399
Índice QUICKI	692	0,43 ± 0,23	0,40 ± 0,19	0,41 ± 0,12	0,43 ± 0,19	0,45 ± 0,43	0,573
Péptido U-C (nmol/24h)	532	34,09 ± 40,53	34,97 ± 45,35	28,55 ± 27,48	28,96 ± 21,46	27,03 ± 21,77	0,260
*PCR (mg/L)	741	4,31 ± 4,73	5,22 ± 5,90	4,64 ± 5,08	4,80 ± 5,06	4,40 ± 5,24	0,593
Creatinina (mol)	710	8,86 ± 4,01	8,38 ± 4,36	8,20 ± 4,17	7,74 ± 3,76	8,33 ± 4,29	0,380
Fibrinógeno (µmol/L)	735	9,37 ± 2,05	9,34 ± 1,94	9,43 ± 2,11	9,62 ± 2,54	9,12 ± 2,15	0,537
*PAS (mmHg)	641	127,89 ± 14,60	128,27 ± 15,40	126,48 ± 13,40	127,44 ± 13,90	129,81 ± 15,20	0,454
*PAD (mmHg)	641	81,06 ± 11,70	80,70 ± 11,70	80,74 ± 10,70	79,51 ± 11,40	81,67 ± 11,20	0,638
*MAP (mmHg)	641	96,67 ± 11,70	96,56 ± 11,60	95,99 ± 10,50	95,49 ± 11,10	97,72 ± 11,30	0,575
*PAP (mmHg)	641	46,84 ± 10,90	47,57 ± 12,60	45,74 ± 10,60	47,92 ± 11,20	48,13 ± 12,40	0,455

Los resultados mostrados se basan en análisis por intención de tratar, y se clasifican según el tipo de dieta al que fueron asignados aleatoriamente tras la intervención con LCD.

*Índice de masa corporal (IMC); índice de masa libre de grasa (IMLG); colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c); proteína C reactiva (PCR); presión arterial sistólica (PAS); presión arterial diastólica (PAD); presión arterial media (PAM); presión arterial de pulso (PAP).

Tipos de dieta: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico).

Los valores iniciales de los índices TyG y HOMA-IR antes de las intervenciones nutricionales eran concordantes con la población equiparable con los criterios de inclusión ($p > 0,05$). Además, los valores del índice HOMA-β y QUICKI entre los grupos dietéticos, que estiman la funcionalidad pancreática y la sensibilidad a la insulina, respectivamente, eran similares al inicio del estudio (**Tabla 28**), de modo que, respecto a las variables basales estratificadas por cada tipo de dieta, no se encontraron diferencias significativas entre ellas (**Tabla 29**). Las características correspondientes al estilo de vida (hábito tabáquico, tiempo de actividad física diaria e ingesta de alcohol), mostraron una distribución semejante en cada

uno de los grupos dietéticos, sin observarse diferencias estadísticas en la comparación de cada una de ellas (**Tabla 29**).

Tabla 29: Características de estilo de vida de la población participante en el proyecto DIOGenes, estratificadas por dietas, siguiendo el análisis “*Intention to treat*”.

N=744		Control N= 151	LP/LGI N=143	LP/HGI N=149	HP/LGI N=153	HP/HGI N=146	
Variabes estado basal	N	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	p
Hábito tabáquico.	705	146 (100,0%)	134 (100,0%)	140 (100,0%)	145 (100,0%)	140 (100,0%)	0,129
<i>No fumador N (%)</i> .		63 (43,2%)	56 (41,8%)	53 (37,9%)	67 (46,2%)	56 (40,0%)	
<i>Antiguo fumador N (%)</i> .		42 (28,8%)	52 (38,8%)	39 (27,9%)	45 (31,0%)	40 (28,6%)	
<i>Fumador N (%)</i> .		41 (28,1%)	26 (19,4%)	48 (34,3%)	33 (22,8%)	44 (31,4%)	
Tiempo de actividad física diaria.	689	137 (100,0%)	134 (100,0%)	134 (100,0%)	144 (100,0%)	140 (100,0%)	0,451
<i><15min N (%)</i> .		63 (46,0%)	52 (38,8%)	61 (45,5%)	65 (45,1%)	53 (37,9%)	
<i>15-30 minutos N (%)</i> .		27 (19,7%)	41 (30,6%)	37 (27,6%)	39 (26,9%)	38 (27,1%)	
<i>>30min N (%)</i> .		47 (34,3%)	41 (30,6%)	36 (26,9%)	40 (27,6%)	49 (35,0%)	
Consumo de alcohol.	737	148 (100,0%)	143 (100,0%)	149 (100,0%)	152 (100,0%)	145 (100,0%)	0,637
<i>Abstemio N (%)</i> .		41 (27,2%)	60 (42,0%)	53 (35,6%)	39 (25,5%)	41 (28,1%)	
<i>A lo largo de la semana N (%)</i> .		40 (26,5%)	34 (23,8%)	35 (23,5%)	38 (24,8%)	37 (25,3%)	
<i>El fin de semana N (%)</i> .		67 (45,3%)	49 (34,3%)	61 (40,9%)	76 (50,0%)	67 (46,2%)	

Los resultados mostrados se basan en análisis por intención de tratar, y se clasifican según el tipo de dieta al que fueron asignados aleatoriamente tras la intervención con LCD.

Tipos de dieta: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico).

Los cambios antropométricos y bioquímicos correspondientes programa nutricional completo (periodo 3; 0-34 semanas), mostraron diferencias en el IMC ($p=0,037$) al comparar entre las cinco dietas, siendo estas las resultantes de las diferencias entre las dietas LP/HGI y HP/LGI, con un valor p de 0,015 (**Tabla 30**). Además, en los test de comparación múltiple, arrojaron resultados estadísticamente significativos en el HOMA-IR ($p=0,013$) la insulina ($p=0,027$) y la grasa ($p=0,037$) (**Tabla 30**), debidas a las diferencias entre las dietas HP/HGI y LP/HGI; en HOMA-IR ($p=0,004$), en la insulina ($p=0,011$) y en el porcentaje de grasa ($p=0,019$), donde estos datos no aparecen mostrados en tablas. Independientemente de la dieta asignada, se encontraron reducciones generales en perímetro de la cintura, el porcentaje de grasa corporal, los triglicéridos, la PCR, y los índices HOMA-IR y TyG, así como en las determinaciones de la presión arterial (**Tabla 30**). El colesterol total y el HDL-c aumentaron discretamente en cada una de las dietas, mientras que el LDL-c sólo aumentó en la dieta HP/LGI (**Tabla 30**), sin alcanzar la significación estadística ($p>0,05$). Los niveles de glucosa sólo se redujeron en las dietas control y HP/LGI, aunque estos cambios no fueron significativos entre los distintos tipos de dieta (**Tabla 30**).

Tabla 30: Cambios antropométricos y bioquímicos en el programa nutricional completo, en el periodo 3, entre 0-34 semanas.

†Tipos de dieta	‡Período 3 (0-34 semanas)						P
	Control	LP/LGI	LP/HGI	HP/LGI	HP/HGI		
Variables	N	Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE	
*IMC (kg/m ²)	489	-3,78 ± 2,26 ^{abcd}	-3,80 ± 2,35 ^{abcd}	-3,22 ± 2,07 ^{abc}	-4,27 ± 2,56 ^{abd}	-3,97 ± 2,21 ^{abcd}	0,037
Cintura (cm)	482	-9,14 ± 7,21	-10,50 ± 7,99	-8,90 ± 8,40	-10,27 ± 7,33	-10,57 ± 7,28	0,402
Grasa corporal (%)	410	-7,07 ± 5,08 ^{abcd}	-7,01 ± 5,71 ^{abcd}	-5,14 ± 3,74 ^{abc}	-7,01 ± 4,88 ^{abcd}	-7,69 ± 5,44 ^{abd}	0,037
Índice FFM	410	-0,21 ± 1,32	-0,06 ± 1,28	-0,43 ± 0,78	-0,49 ± 1,66	-0,02 ± 1,50	0,092
Coolesterol (mg/dL)	491	0,25 ± 30,40	2,70 ± 35,30	2,40 ± 29,70	3,21 ± 32,60	1,43 ± 30,00	0,966
*LDL-c (mg / dL)	490	-1,29 ± 25,80	-1,55 ± 27,30	-0,87 ± 25,30	0,77 ± 28,20	-2,41 ± 26,20	0,938
*HDL-c (mg / dL)	491	4,85 ± 9,90	5,01 ± 11,50	5,76 ± 9,90	5,43 ± 7,70	5,94 ± 90,00	0,918
Triglicéridos (mg/dL)	491	-16,92 ± 51,20	-2,35 ± 63,20	-12,76 ± 48,50	-15,31 ± 51,60	-10,53 ± 47,70	0,336
Glucosa (mg/dL)	484	-2,19 ± 11,40	2,36 ± 13,30	0,51 ± 14,50	-0,02 ± 14,90	0,09 ± 12,60	0,214
Insulina (μUI/ML)	432	-2,94 ± 6,91 ^{abcd}	-2,26 ± 9,12 ^{abcd}	-0,51 ± 9,44 ^{abc}	-2,27 ± 5,32 ^{abcd}	-5,12 ± 12,84 ^{abc}	0,027
Índice TyG	483	-0,14 ± 0,41	0,01 ± 0,48	-0,09 ± 0,42	-0,09 ± 0,49	-0,09 ± 0,43	0,221
HOMA-IR	420	-0,73 ± 1,69 ^{abcd}	-0,62 ± 2,70 ^{abcd}	-0,06 ± 2,00 ^{abc}	-0,57 ± 1,51 ^{abcd}	-1,30 ± 2,78 ^{abd}	0,013
Péptido C (nmol/24h)	297	-13,39 ± 39,9	-14,90 ± 39,22	-4,96 ± 16,64	-10,80 ± 19,52	-6,67 ± 16,80	0,2867
*PCR (mg/L)	489	-0,86 ± 3,06	-1,88 ± 4,95	-1,06 ± 4,36	-1,93 ± 2,77	-1,02 ± 5,08	0,182
*PAS (mmHg)	404	-7,28 ± 11,90	-6,41 ± 11,30	-6,41 ± 11,50	-5,85 ± 12,90	-6,74 ± 11,80	0,955
*PAD (mmHg)	404	-6,75 ± 8,70	-7,59 ± 8,50	-7,71 ± 9,70	-5,76 ± 9,20	-6,99 ± 8,60	0,632
*MAP (mmHg)	404	-6,98 ± 8,40	-7,20 ± 7,60	-7,27 ± 9,20	-5,79 ± 9,40	-6,91 ± 8,20	0,791
*PAP (mmHg)	404	-0,45 ± 11,30	-1,18 ± 12,20	-1,3 ± 10,00	-0,10 ± 10,30	-0,25 ± 11,10	0,815
*DEE (Kj/semana)	489	-595,3 ± 371,1	-587,1 ± 332,6	-505,4 ± 332,6	-666,5 ± 404,2	-625,9 ± 371,1	0,092

Los resultados mostrados se basan en análisis "per protocol".

†Tipos de dietas: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico).

*Índice de masa corporal (IMC); índice de masa libre de grasa (IMLG); coolesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); coolesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c); ingesta estimada de déficit energético (DEE); proteína C reactiva (PCR); presión arterial sistólica (PAS); presión arterial diastólica (PAD); presión arterial media (PAM); presión arterial de pulso (PAP).

‡Período 3: Corresponde a las diferencias entre los parámetros iniciales y finales que abarcan el período nutricional completo (durante 34 semanas).

Superíndice (abcd): Los efectos con la misma letra no son significativamente diferentes entre sí al nivel de significación del 5%.

El déficit energético estimado (DEE) correspondiente al programa nutricional completo (período 3; 0-34 semanas), mostró que la dieta HP/LGI fue la de mayor efecto de DEE con un valor de $-666,5 \pm 404,2$ Kj/semana, en comparación con la menor HP/HGI de $-505,4 \pm 332,65$ Kj/semana, siendo estas medidas marginalmente significativas (p de 0,092). Es decir, un mayor DEE se asoció a una mayor pérdida de peso y mejora de la sensibilidad a la insulina (Tabla 30). En la estimación de este déficit también se incluyó el periodo 1 con intervención de LCD, con un DEE medio de $-2530,1 \pm 861,8$ Kj/semana (dato no mostrado en tablas).

Los cambios de peso en el periodo de mantenimiento con los cinco tipos de dietas aleatorizadas (periodo 2; 8-34 semanas) fueron estimado mediante el IMC, que presentaba diferencias significativas (p de 0,004); siendo este resultado de las diferencias entre las dietas LP/HGI y HP/LGI con una p de 0,001 (dato no mostrado en tabla), según el test de comparaciones múltiples. Las determinaciones de este periodo (8-34 semanas) también

presentaron disminuciones clínicamente relevantes en el porcentaje de grasa corporal y en la PCR (**Tabla 31**), aunque sin llegar a la significación estadística ($p > 0,05$).

Tabla 31: Cambios antropométricos y bioquímicos en el periodo de mantenimiento del peso, en el periodo 2, entre 8-34 semanas, siguiendo en análisis “*per protocol*”.

†Tipos de dieta	Variables	N	‡Periodo 2 (8-34 semanas)				P	
			Control	LP/LGI	LP/HGI	HP/LGI		HP/HGI
	Tamaño del efecto ± DE		Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE	Tamaño del efecto ± DE		
	*IMC (kg/m^2)	489	0,16 ± 1,60 abcd	-0,001 ± 1,70abcd	0,58 ± 1,56 abc	-0,41 ± 2,21abd	-0,05 ± 1,68abcd	0,004
	Cintura (cm)	479	0,72 ± 6,55	-0,001 ± 7,05	0,98 ± 7,75	-0,5 ± 7,20	-0,24 ± 6,72	0,546
	Grasa corporal (%)	406	-0,84 ± 3,73	-0,95 ± 4,73	-0,23 ± 3,99	-0,83 ± 4,80	-0,54 ± 7,19	0,909
	Índice FFM	406	0,26 ± 1,06	0,19 ± 0,97	0,38 ± 0,90	-0,04 ± 1,31	0,12 ± 2,14	0,356
	Coolesterol (mg/dL)	491	29,38 ± 30,10	27,18 ± 28,60	33,4 ± 35,80	30,16 ± 28,60	25,26 ± 26,60	0,418
	*LDL-c (mg / dL)	489	18,21 ± 25,10	15,13 ± 23,10	22,12 ± 30,00	18,87 ± 24,40	14,64 ± 23,80	0,263
	*HDL-c (mg / dL)	491	7,79 ± 9,00	9,36 ± 8,20	8,88 ± 10,30	8,24 ± 9,20	7,63 ± 8,20	0,634
	Triglicéridos (mg/dL)	491	17,18 ± 42,10	16,43 ± 60,60	13,29 ± 55,00	15,36 ± 51,70	15,30 ± 35,60	0,988
	Glucosa (mg/dL)	479	1,77 ± 9,20	2,19 ± 10,50	4,15 ± 7,80	0,83 ± 11,00	0,96 ± 12,60	0,211
	Insulina ($\mu UI/ML$)	406	1,11 ± 3,70	1,12 ± 7,73	3,18 ± 9,30	1,53 ± 3,80	0,99 ± 5,06	0,174
	Índice TyG	478	0,18 ± 0,40	0,17 ± 0,49	0,20 ± 0,42	0,12 ± 0,43	0,12 ± 0,40	0,668
	HOMA-IR	398	0,29 ± 0,89	0,35 ± 2,43	0,81 ± 1,96	0,36 ± 1,09	0,27 ± 1,46	0,264
	Péptido C (nmol/24h)	-	-	-	-	-	-	-
	*PCR (mg/L)	488	-0,22 ± 7,68	-1,08 ± 5,66	0,22 ± 2,63	-0,77 ± 2,24	0,38 ± 4,46	0,298
	*PAS (mmHg)	476	4,08 ± 12,80	5,07 ± 13,00	5,29 ± 10,90	3,86 ± 14,20	2,65 ± 13,60	0,668
	*PAD (mmHg)	476	3,07 ± 8,40	1,36 ± 8,00	3,47 ± 7,50	1,66 ± 7,80	1,23 ± 80,00	0,184
	*MAP (mmHg)	476	3,40 ± 8,70	2,59 ± 8,50	4,08 ± 7,70	2,39 ± 8,70	1,70 ± 9,10	0,385
	*PAP (mmHg)	476	1,01 ± 10,90	3,71 ± 11,00	1,82 ± 9,10	2,20 ± 12,00	1,42 ± 9,70	0,473
	*DEE (KJ/semana)	489	31,8 ± 325,1	6,84 ± 345,4	120,6 ± 324,8	-80,6 ± 454,9	-9,5 ± 349,7	0,356

Los resultados mostrados se basan en análisis “*per protocol*”.

†Tipos de dietas: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico).

*Índice de masa corporal (IMC); índice de masa libre de grasa (IMLG); colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c); ingesta estimada de déficit energético (DEE); proteína C reactiva (PCR); presión arterial sistólica (PAS); presión arterial diastólica (PAD); presión arterial media (PAM); presión arterial de pulso (PAP).

‡Periodo 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros después de la intervención dietética hipocalórica y después del tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso para cada tipo de dieta aleatoria (8-34 semanas).

Superíndice (abcd): Los efectos con la misma letra no son significativamente diferentes entre sí al nivel de significación del 5%.

Por otro lado, el colesterol total, el LDL-c, el HDL-c, los triglicéridos, la glucosa, el índice TyG, la PAS, la PAD, y la PAP aumentaron moderadamente, pero no significativamente ($p > 0,05$), en cada una de las cinco dietas (**Tabla 31**). El déficit energético medio en el período 2 fue de $9,7 \pm 370,1$ KJ/semana (dato no mostrado en tablas), corresponde al déficit de ingesta media de durante el periodo de mantenimiento del peso (8-34 semanas). La dieta HP/LGI mostró ser la de mayor déficit $-80,6 \pm 454,9$ KJ/semana frente a la dieta de menor DEE $120,6 \pm 324,8$ KJ/semana correspondiente a la dieta LP/LGI. Un mayor DEE, se asoció a una menor recuperación de IMC, es decir de peso (mejor mantenimiento), y con ello una mayor sensibilidad a la insulina (**Tabla 31**). El déficit de ingesta energética diaria osciló entre -2470 kcal ($10324,6$ KJ) y -2198 kcal ($9187,64$ KJ) entre los grupos dietéticos, donde la ingesta de

proteínas aumentó del 4,5% al 6,1% en los grupos de alto contenido en proteínas, mientras que se mantuvo estable en el grupo de proteínas normales (-0,1% a -0,2%). Los cambios en el índice glucémico fueron de -4,3% a -4,7% en el grupo de bajo índice glucémico, frente al 0% a 0,7% en el grupo de alto índice glucémico (273). Esta información no está mostrada en tablas, aunque es congruente con el diseño experimental.

2.1 Sensibilidad del índice triglicérido-glucosa a cambios en peso corporal, dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación ponderal después de la pérdida de peso inducida por una dieta baja en calorías (LCD).

Las diferencias entre el índice TyG al inicio (basal) y al final del periodo 1 (0-8 semanas) (ΔTyG_1) dentro de la intervención con la dieta hipocalórica (LCD), se asociaron con una mayor reducción del peso, mostrando un coeficiente de regresión $\beta=0,689$ y un valor p de 0,045, en el modelo de máximo ajuste (**Tabla 32**). Es decir, por cada unidad adicional de cambio en el índice TyG dentro del periodo de reducción de peso inducida por LCD, los pacientes perdían 0,689kg más, siguiendo el modelo de máximo ajuste. Sin embargo, para los demás modelos siguieron la misma dirección, aunque sin llegar a la significación estadística.

Tabla 32: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar $\Delta Peso_1$ (kg), utilizando el ΔTyG_1 (cambio durante el periodo 1; 0-8 semanas), como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R^2 .

Variable independiente (ΔTyG_1)	$\Delta Peso_1$ (kg)				
	β	IC al 95 %		p	R^2
<i>Modelo crudo.</i>	1,148	0,547	1,748	0,000	0,0203**
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	0,514	-0,514	1,095	0,083	0,1383***
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	0,584	0,006	1,161	0,047	0,1594***
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	0,652	0,068	1,237	0,029	0,1494***
<i>†Además, ajustado por $\Delta PAM_{1,2}$ (mmHg).</i>	0,344	-0,299	0,986	0,294	0,1594***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera_{1,2}.</i>	0,469	-0,114	1,052	0,115	0,1458***
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	0,533	-0,079	1,144	0,088	0,1405***
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	0,520	-0,063	1,102	0,080	0,1389***
<i>Ajuste máximo.</i>	0,689	0,016	1,362	0,045	0,2061***
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	0,350	-0,483	1,182	0,410	0,2099***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), $\Delta PAM_{1,2}$ (mmHg), Δ Cintura/Cadera_{1,2}, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana)). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base TyG₁.

*valor p de R^2 *<0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media.

Los cambios de peso inducidos por la dieta LCD frente al cambio del índice TyG quedan gráficamente representados (**Figura 31**), mostrando que mayores cambios en el índice TyG tras la intervención con LCD, se asociaban a mayores pérdidas de peso.

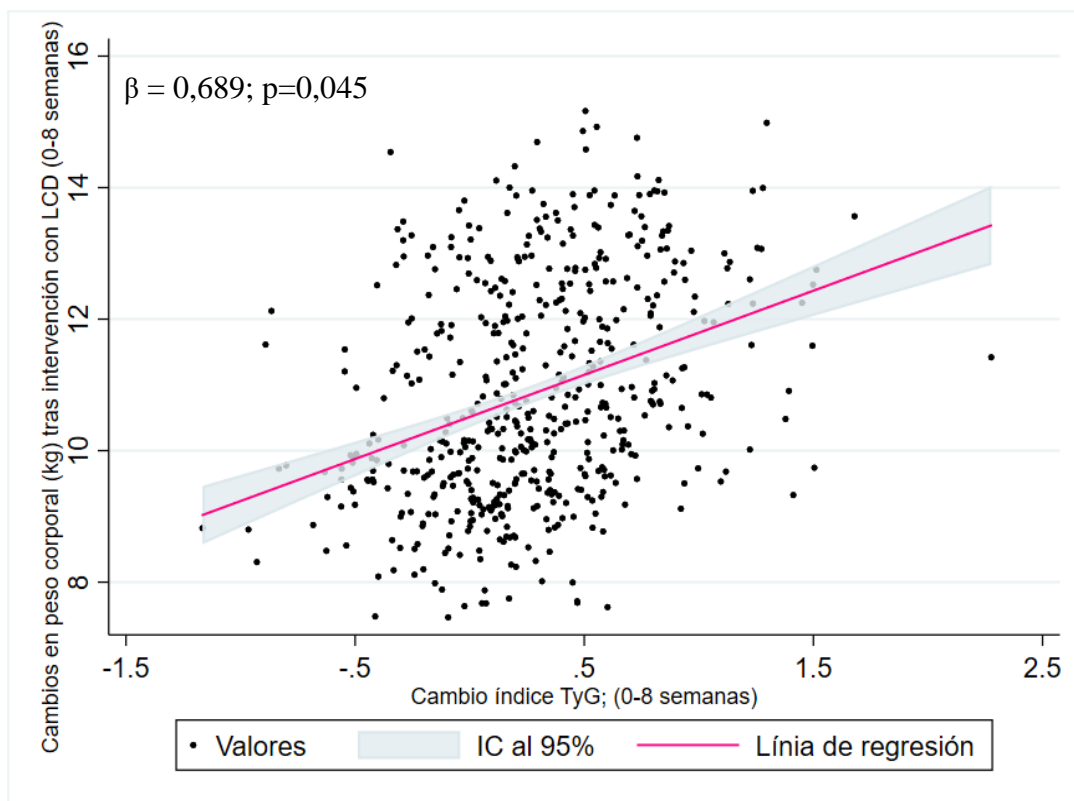


Figura 31: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo: estimación de Δ Peso₁ (kg) mediante Δ TyG₁₋₂ (diferencia entre el TyG basal y tras la dieta hipocalórica). Periodo 1; 0-8 semanas de intervención LCD.

La reducción del peso estimada mediante el cambio en el IMC (Δ IMC₁ (kg/m²)) dentro del periodo 1, tras la intervención con la dieta baja en calorías (LCD), mostró la misma tendencia (Tabla 33) al ser estimada mediante Δ TyG₁ con un coeficiente de regresión β de 0,190, aunque con una significación estadística marginal (p=0,091).

Tabla 33: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ IMC₁ (kg/m²), utilizando el Δ TyG₁ (cambio durante el periodo 1; 0-8 semanas) como explicación de cada estimación, con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (Δ TyG ₁)	Δ IMC ₁ (kg/m ²)				
	β	IC al 95 %		p	R ²
<i>Modelo crudo.</i>	0,232	0,041	0,422	0,017	0,0083*
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	0,147	-0,047	0,341	0,137	0,0319**
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	0,176	-0,014	0,367	0,071	0,0451***
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	0,176	-0,021	0,372	0,079	0,0367**
<i>†Además, ajustado por ΔPAM₁₋₂ (mmHg).</i>	0,094	-0,119	0,307	0,384	0,0620***
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera₁₋₂.</i>	0,131	-0,065	0,327	0,241	0,0376**
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	0,149	-0,054	0,353	0,151	0,0347**
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	0,146	-0,048	0,341	0,140	0,0322*
<i>Ajuste máximo.</i>	0,190	-0,031	0,411	0,091	0,0915***
<i>Modelo Hiperajustado.</i>	0,053	-0,220	0,326	0,703	0,0966***

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM₁₋₂ (mmHg), Δ Cintura/Cadera₁₋₂, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base TyG₁;

*valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

*PAM: Presión arterial media.

Finalmente, el cambio en el índice TyG secundario a la intervención con LCD estuvo estadísticamente relacionado con la predicción de la reducción de grasa corporal correspondiente al periodo 1 (0-8 semanas) en cada uno de los modelos realizados. Destacó el modelo de máximo ajuste, el cual arrojó un coeficiente de regresión β de 1,764 con un valor p asociado de 0,002 (**Tabla 34**). Es decir, por cada unidad de cambio en el índice TyG (pre y post LCD), el porcentaje de grasa corporal se reducía en un 1,76%, lo que significa que los pacientes perdían un 1,76% más de grasa. Notablemente, el modelo hiperajustado mostró esta misma tendencia positiva, aunque con una β de 2,267 y un valor p de 0,001 (**Tabla 34**); es decir a igualdad de TyG basal, por cada unidad de cambio más (reducción de TyG), el paciente perdió un 2,26% más de su porcentaje de masa grasa corporal tras la intervención con LCD.

Tabla 34: Modelos de ajuste de regresión lineal múltiple para estimar Δ Grasa₁₋₂ (%), basándose en el Δ TyG₁ (cambio durante el periodo 1; 0-8 semanas) como explicación de cada estimación. Con los correspondientes coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

Variable independiente (Δ TyG ₁)	Δ Grasa ₁₋₂ (%)				
	β	IC al 95 %		p	R ²
<i>Modelo crudo.</i>	1,338	0,565	2,110	0,001	0,0345**
<i>Modelo de ajuste mínimo. †</i>	1,254	0,461	2,046	0,002	0,0378*
<i>†Además, ajustado por hábito tabáquico.</i>	1,421	0,612	2,231	0,001	0,0468*
<i>†Además, ajustado por Colesterol (mg/dL).</i>	1,319	0,531	2,108	0,001	0,0549*
<i>†Además, ajustado por ΔPAM₁₋₂ (mmHg).</i>	1,258	0,242	2,274	0,015	0,0451
<i>†Además, ajustado por ΔCintura/Cadera₁₋₂.</i>	1,349	0,560	2,139	0,001	0,0717**
<i>†Además, ajustado por tiempo de ejercicio diario.</i>	1,385	0,559	2,210	0,001	0,0489*
<i>†Además, ajustado por alcohol semanal.</i>	1,287	0,493	2,081	0,002	0,0443*
<i>Ajuste máximo.</i>	1,764	0,680	2,848	0,002	0,1217*
<i>Modelo Hiperajustado</i>	2,267	0,920	3,614	0,001	0,1293*

†El modelo de ajuste mínimo se realizó con la edad (años), centro de referencia y sexo. El modelo de ajuste máximo incluía sexo, edad (años), colesterol (mg/dL), Δ PAM₁₋₂ (mmHg), Δ Cintura/Cadera₁₋₂, estado de tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador); actividad física diaria (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, entre semana o durante toda la semana, en el fin de semana). En el análisis hiperajustado se incluyó adicionalmente la línea de base TyG₁; *valor p de R² <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

^aPAM: Presión arterial media.

Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Efectivamente, una reducción más pronunciada en el índice TyG (Δ TyG₁) estuvo asociada a una mayor pérdida en el porcentaje de grasa corporal dentro del periodo 1, en las primeras 8 semanas del programa nutricional DIOGenes. El modelo de máximo ajuste fue representado en un gráfico de dispersión, donde el cambio del índice TyG correspondiente al periodo 1 (0-8 semanas) se presentó en el eje de abscisas y el cambio en el porcentaje de grasa corporal tras la intervención con LCD en el eje de ordenadas; mostrando una línea de tendencia positiva y significativa (p=0,002), tal y como se observa en la **Figura 32**, presentando las mismas tendencias que las **Figura 31** previamente ilustradas.

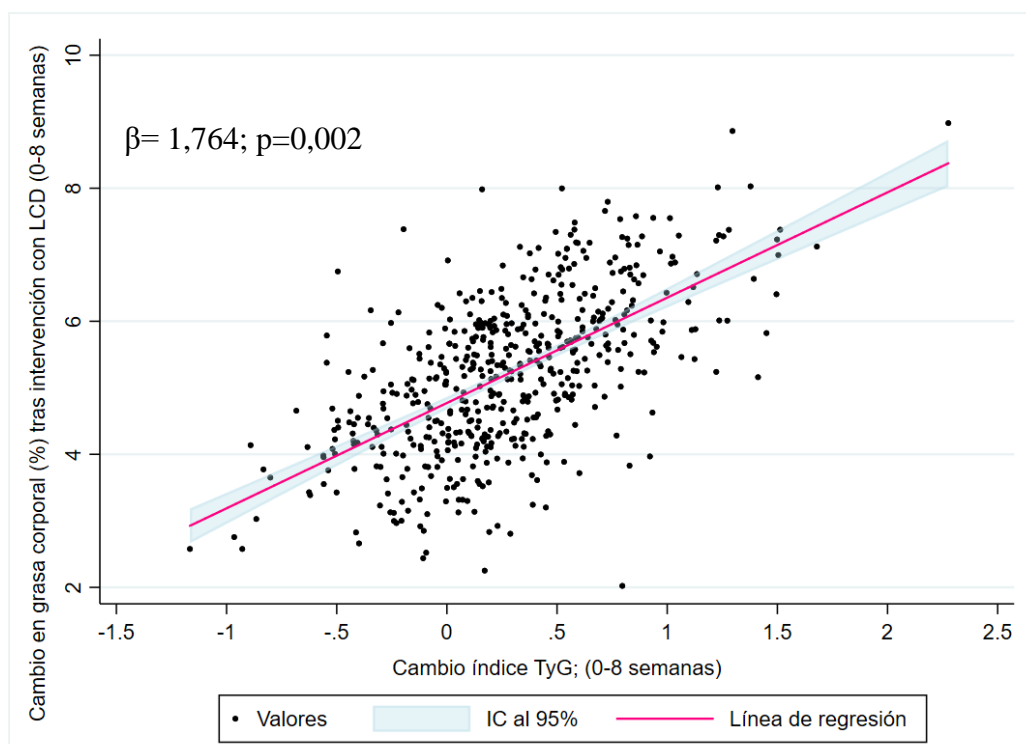


Figura 32: Gráfico de dispersión del modelo de ajuste máximo, con la estimación de la pérdida de grasa $\Delta Grasa_1(\%)$ mediante ΔTyG_1 (diferencia entre el TyG basal y tras la dieta hipocalórica) dentro de la intervención con LCD, en el periodo 1 (0-8 semanas). Grasa corporal estimada combinando las técnicas BIA: Bioimpedanciometría y DEXA: Absorciometría con rayos X de energía dual.

Las predicciones de cambio de IMC entre las 0 y las 34 semanas (al periodo 3), estimadas a partir del índice TyG basal, no mostraron significación estadística en los modelos crudos y de mínimo ajuste (**Tabla 35**).

Tabla 35: Modelos de regresión basados en TyG para estimar los cambios en el IMC dentro del programa nutricional completo, periodo 3; 0-34 semanas.

Cambio en el IMC (kg/m^2) ‡Período 3 (0-34 semanas)	TyG 1	β (IC 95%)	p	R ²
<i>Crudo</i>	TyG 1	0,185 (-0,221; 0,590)	0,371	0,0228*
	LP/LGI	0,013 (-0,635; 0,661)	0,969	
	LP/HGI	0,560 (-0,100; 1,220)	0,096	
	HP/LGI	-0,504 (-1,127; 0,119)	0,113	
	HP/HGI	-0,161 (-0,805; 0,483)	0,624	
<i>‡Ajuste mínimo</i>	TyG 1	0,179 (-0,239; 0,596)	0,400	0,0685***
	LP/LGI	-0,016 (-0,651; 0,620)	0,961	
	LP/HGI	0,590 (-0,058; 1,238)	0,074	
	HP/LGI	-0,531 (-1,143; 0,080)	0,088	
	HP/HGI	-0,230 (-0,863; 0,403)	0,476	
<i>‡Ajuste máximo</i>	TyG 1	0,118 (-0,212; 0,449)	0,483	0,4674***
	LP/LGI	-0,260 (-0,760; 0,239)	0,306	
	LP/HGI	0,315 (-0,193; 0,823)	0,224	
	HP/LGI	-0,833 (-1,310; -0,356)	0,001	
	HP/HGI	-0,244 (-0,738; 0,249)	0,331	

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG): TyG₁ (valor basal; antes de LCD). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

* R² valor p <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

‡Modelo de ajuste mínimo incluido sexo, edad (años), centro y dieta aleatoria; modelo de ajuste máximo incluido sexo, edad (años), centro, $\Delta peso_1$ (kg), hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador); tiempo de actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstencio, durante toda la semana, en fin de semana) y dieta aleatoria. ‡Período 3: Corresponde a las diferencias entre los parámetros iniciales y finales que abarcan el programa nutricional completo (durante 34 semanas). Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas y bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y alto índice glucémico).

Por otro lado, los modelos basados a en el índice TyG₂ correspondiente al final del periodo 1, tras 8 semanas de intervención nutricional con LCD (TyG₂), mostraron una misma tendencia en cuanto a cambios de IMC, en la dieta moderadamente alta en proteínas y carbohidratos de bajo índice glucémico en el modelo de ajuste máximo, al compararla con la dieta control (**Tabla 36**). En ninguno de los tres modelos llevados a cabo con el índice TyG₂ se alcanzó a la significación estadística (crudo, mínimo y máximo ajuste) en el programa nutricional completo (**Tabla 36**).

Tabla 36: Modelos de regresión basados en TyG para estimar los cambios en el IMC dentro del programa nutricional completo, periodo 3; 0-34 semanas.

Cambio en el IMC (kg/m ²) ‡Periodo 3 (0-34 semanas)	TyG ₂	β (IC 95%)	p	R ²
<i>Crudo</i>	TyG₂	-0,154 (-0,637; 0,330)	0,532	0,0219
	LP/LGI	0,002 (-0,653; 0,657)	0,996	
	LP/HGI	0,564 (-0,102; 1,229)	0,097	
	HP/LGI	-0,497 (-1,127; 0,133)	0,122	
	HP/HGI	-0,138 (-0,787; 0,511)	0,676	
<i>‡Ajuste mínimo</i>	TyG₂	-0,056 (-0,536; 0,425)	0,820	0,0666**
	LP/LGI	-0,047 (-0,690; 0,595)	0,885	
	LP/HGI	0,585 (-0,069; 1,239)	0,080	
	HP/LGI	-0,531 (-1,150; 0,088)	0,092	
	HP/HGI	-0,225 (-0,863; 0,414)	0,489	
<i>‡Ajuste máximo</i>	TyG₂	-0,243 (-0,612; 0,127)	0,197	0,4698***
	LP/LGI	-0,291 (-0,795; 0,212)	0,256	
	LP/HGI	0,332 (-0,181; 0,844)	0,204	
	HP/LGI	-0,804 (-1,287; -0,321)	0,001	
	HP/HGI	-0,261 (-0,757; 0,235)	0,302	

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG); TyG₂ (8 semanas; tras LCD). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R². * R² valor p <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

‡Modelo de ajuste mínimo incluido sexo, edad (años), centro y dieta aleatoria); modelo de ajuste máximo incluido (sexo, edad (años), centro, Δpeso₁ (kg), Hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador); tiempo de actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, durante toda la semana, en fin de semana) y dieta aleatoria. ‡Periodo 3: Corresponde a las diferencias entre los parámetros iniciales y finales que abarcan el programa nutricional completo (durante 34 semanas). Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas y bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y alto índice glucémico).

En el programa nutricional completo (periodo 3; 0-34 semanas), el modelo de ajuste máximo reveló una tendencia cuasi-significativa (p<0,10) entre ΔTyG₁ y IMC₃, por cada unidad de aumento del de la diferencia entre el índice TyG basal y al final del periodo 1 (ΔTyG₁; tras la intervención nutricional con LCD), mayor resistencia a la pérdida de ΔIMC₃. Es decir, a mayor índice ΔTyG₁, menor pérdida de IMC, con un coeficiente de regresión β de 0,339 y un valor p de 0,051 (**Tabla 37**). Además, aquellos pacientes asignados a la dieta HP/LGI mostraron mayores pérdidas de IMC en los modelos de ajuste máximo (p<0,05), mientras que los asignados a las dietas de LP/LGI y LP/HGI mostraron una relación inversa (con tendencias a la regancia/ menor pérdida de IMC (sin llegar a la significación estadística), siguiendo las mismas tendencias que los modelos previamente descritos (**Tabla 37**).

Tabla 37: Modelos de regresión basados en el índice TyG para estimar los cambios en el IMC dentro del programa nutricional completo, periodo 3; 0-34 semanas.

Cambio en el IMC (kg/m ²) ‡Período 3 (0-34 semanas)	ΔTyG ₁	β (IC 95%)	p	R ²
<i>Crudo</i>	ΔTyG ₁	0,350 (-0,083; 0,783)	0,113	0,0267*
	LP/LGI	0,058 (-0,602; 0,717)	0,863	
	LP/HGI	0,572 (-0,095; 1,238)	0,092	
	HP/LGI	-0,497 (-1,128; 0,134)	0,122	
	HP/HGI	-0,090 (-0,744; 0,563)	0,786	
†Ajuste mínimo	ΔTyG ₁	0,258 (-0,182; 0,699)	0,249	0,0686**
	LP/LGI	0,006 (-0,642; 0,654)	0,985	
	LP/HGI	0,597 (-0,058; 1,253)	0,074	
	HP/LGI	-0,518 (-1,139; 0,103)	0,102	
	HP/HGI	-0,178 (-0,822; 0,467)	0,588	
†Ajuste máximo	ΔTyG ₁	0,339 (-0,001; 0,679)	0,051	0,4733***
	LP/LGI	-0,246 (-0,754; 0,261)	0,341	
	LP/HGI	0,326 (-0,186; 0,837)	0,211	
	HP/LGI	-0,808 (-1,289; -0,326)	0,001	
	HP/HGI	-0,216 (-0,716; 0,283)	0,395	

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG): cambios de TyG para el periodo 1 (ΔTyG₁). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R². * R² valor p <0,05; **<0,001; ***<0,0001. **Destacado:** asociación estadística.

†Modelo de ajuste mínimo incluido sexo, edad (años), centro y dieta aleatoria; modelo de ajuste máximo incluido sexo, edad (años), centro, Δpeso₁ (kg), Hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador); tiempo de actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, durante toda la semana, en fin de semana) y dieta aleatoria.

‡Período 3: Corresponde a las diferencias entre los parámetros iniciales y finales que abarcan el programa nutricional completo (durante 34 semanas).

Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas y bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y alto índice glucémico).

El análisis del mantenimiento del peso correspondiente a la aleatorización de dietas, es decir, del periodo 2, entre las 8 y las 34 semanas, considerando los modelos realizados para la estimación de ΔIMC₂ basados en el índice TyG₁ (basal), encontró una leve tendencia en el modelo crudo con un coeficiente β de regresión de 0,283, con una significación marginal valor p de 0,076 (Tabla 38).

Tabla 38: Modelos de regresión basados en TyG₁ para estimar los cambios en el IMC dentro de la etapa de mantenimiento del peso, semanas 8 a la 34.

Cambio en el IMC (kg/m ²) ‡Período 2 (8-34 semanas)	TyG ₁	β (IC 95%)	p	R ²
<i>Crudo</i>	TyG ₁	0,283 (-0,029; 0,595)	0,076	0,038*
	LP/LGI	-0,136 (-0,635; 0,362)	0,591	
	LP/HGI	0,424 (-0,084; 0,932)	0,101	
	HP/LGI	-0,582 (-1,061; -0,102)	0,018	
	HP/HGI	-0,185 (-0,681; 0,311)	0,464	
†Ajuste mínimo	TyG ₁	0,185 (-0,132; 0,502)	0,252	0,1074***
	LP/LGI	-0,183 (-0,666; 0,299)	0,456	
	LP/HGI	0,418 (-0,074; 0,909)	0,096	
	HP/LGI	-0,638 (-1,102; -0,173)	0,007	
	HP/HGI	-0,287 (-0,768; 0,194)	0,242	
†Ajuste máximo	TyG ₁	0,139 (-0,182; 0,459)	0,378	0,1864***
	LP/LGI	-0,226 (-0,721; 0,248)	0,360	
	LP/HGI	0,320 (-0,178; 0,808)	0,203	
	HP/LGI	-0,780 (-1,257; -0,332)	0,001	
	HP/HGI	-0,216 (-0,703; 0,255)	0,375	

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG): TyG₁ (valor basal; antes de LCD). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R². * R² valor p <0,05; **<0,001; ***<0,0001.

†Modelo de ajuste mínimo incluido sexo, edad (años), centro y dieta aleatoria; modelo de ajuste máximo incluido sexo, edad (años), centro, Δpeso₁ (kg), hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador); tiempo de actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, durante toda la semana, en fin de semana) y dieta aleatoria.

‡Período 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros después de la intervención con dieta hipocalórica y después del tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso para cada tipo de dieta aleatoria (34-8 semanas). Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas, bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas, alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas, bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas, alto índice glucémico).

Los modelos de ajuste mínimo y máximo no llegaron a ser estadísticamente significativos, aunque aquellos pacientes asignados a la dieta con moderadamente alto contenido en proteínas e índice glucémico bajo mostraron un mejor mantenimiento del peso ($\beta=-0,780$; $p=0,001$), evitando la reganancia, e incluso con ligeras pérdidas de peso (**Tabla 38**).

Por otro lado, dentro del periodo 2 correspondiente al periodo de dietas aleatorizadas (semanas 8-34), el cambio en el índice de masa corporal (Δ IMC₂), estimado mediante el índice TyG tras la intervención con LCD (TyG₂) siguieron la misma dirección negativa, aunque sin ser estadísticamente significativa ($p>0,05$), permitiendo observar las mismas tendencias en cuando al mantenimiento del peso corporal para cada uno de los grupos dietéticos, siendo la dieta HP/LGI el que evitaba una mayor recuperación de peso corporal de forma significativa para cada uno de los modelos llevados a cabo (**Tabla 39**).

Tabla 39: Modelos de regresión basados en TyG₂ para estimar los cambios en el IMC dentro de la etapa de mantenimiento del peso, periodo 2; 8-34 semanas.

Cambio en el IMC (kg/m ²) ‡Período 2 (8-34 semanas)	TyG ₂	β (IC 95%)	p	R ²
<i>Crudo</i>	TyG₂	-0,245 (-0,617; 0,127)	0,196	0,035*
	LP/LGI	-0,142 (-0,646; 0,362)	0,581	
	LP/HGI	0,432 (-0,080; 0,945)	0,098	
	HP/LGI	-0,555 (-1,040; -0,070)	0,025	
	HP/HGI	-0,178 (-0,677; 0,322)	0,485	
†Ajuste mínimo	TyG₂	-0,168 (-0,532; 0,196)	0,365	0,1074***
	LP/LGI	-0,195 (-0,682; 0,292)	0,431	
	LP/HGI	0,424 (-0,072; 0,919)	0,094	
	HP/LGI	-0,614 (-1,083; -0,145)	0,010	
	HP/HGI	-0,286 (-0,770; 0,197)	0,245	
† Ajuste máximo	TyG₂	-0,227 (-0,585; 0,131)	0,225	0,1901***
	LP/LGI	-0,258 (-0,746; 0,230)	0,324	
	LP/HGI	0,331 (-0,165; 0,828)	0,185	
	HP/LGI	-0,757 (-1,225; -0,289)	0,002	
	HP/HGI	-0,232 (-0,713; 0,248)	0,364	

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG): TyG₂ (8 semanas; tras LCD). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R². * R² valor p < 0,05; ** < 0,001; *** < 0,0001.

† Modelo de ajuste mínimo incluido sexo, edad (años), centro y dieta aleatoria); modelo de ajuste máximo incluido sexo, edad (años), centro, Δ peso₁ (kg), hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador); tiempo de actividad física (<15min, 15-30 min, >30min), ingesta de alcohol (abstemio, durante toda la semana, en fin de semana) y dieta aleatoria;

‡ Período 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros después de la intervención con dieta hipocalórica y después del tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso para cada tipo de dieta aleatoria (34-8 semanas).

Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas, bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas, alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas, bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas, alto índice glucémico).

2.2 Impacto de la proteína dietética e índice glucémico sobre la resistencia a la insulina estimada mediante el índice triglicérido-glucosa.

Durante el periodo de mantenimiento del peso (periodo 2), el índice Δ TyG₁ se asoció con menores reducciones del IMC (asimismo, a mayor índice Δ TyG₁, menor disminución del IMC) en cada uno de los modelos analizados. Concretamente en el modelo de ajuste máximo mostró un coeficiente de regresión β de 0,343 con un valor p de 0,042 (**Tabla 40**). En todos

los modelos de regresión lineal múltiple, los participantes que consumieron una dieta HP/LGI redujeron ligeramente más IMC ($p < 0,05$) en comparación con el resto de los grupos dietéticos (**Tabla 40**), mientras que los otros grupos presentaron ligeras recuperaciones como se ha ilustrado anteriormente en las **Tabla 30** y **Tabla 31**.

Tabla 40: Modelos de regresión basados en TyG para estimar los cambios en el IMC dentro de la etapa de mantenimiento del peso, periodo 2; 8-34 semanas.

Cambio en el IMC (kg/m^2) ‡Período 2 (8-34 semanas)	ΔTyG_1	β (IC 95%)	p	R ²
<i>Crudo</i>	ΔTyG_1	0,515 (0,184; 0,846)	0,002	0,0504**
	LP/LGI	-0,078 (-0,583; 0,426)	0,761	
	LP/HGI	0,443 (-0,067; 0,953)	0,088	
	HP/LGI	-0,543 (-1,026; -0,060)	0,028	
	HP/HGI	-0,120 (-0,621; 0,380)	0,637	
†Ajuste mínimo	ΔTyG_1	0,351 (0,018; 0,684)	0,039	0,1136***
	LP/LGI	-0,151 (-0,641; 0,339)	0,545	
	LP/HGI	0,435 (-0,061; 0,930)	0,086	
	HP/LGI	-0,598 (-1,067; -0,128)	0,013	
	HP/HGI	-0,238 (-0,725; 0,249)	0,338	
† Ajuste máximo	• ΔTyG_1	0,343 (0,013; 0,673)	0,042	0,1951***
	LP/LGI	-0,218 (-0,710; 0,274)	0,412	
	LP/HGI	0,326 (-0,170; 0,822)	0,191	
	HP/LGI	-0,759 (-1,226; -0,292)	0,002	
	HP/HGI	-0,190 (-0,674; 0,294)	0,464	

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG): cambios de TyG para el periodo 1 (ΔTyG_1). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R².

* R² valor p $< 0,05$; ** $< 0,001$; *** $< 0,0001$.

†Modelo de ajuste mínimo incluido sexo, edad (años), centro y dieta aleatoria); modelo de ajuste máximo incluido (sexo, edad (años), centro, Δpeso_1 (kg), hábito tabáquico (no fumador, fumador, ex-fumador); tiempo de actividad física (< 15 min, 15-30 min, > 30 min), ingesta de alcohol (abstemio, durante toda la semana, en fin de semana) y dieta aleatoria;

‡Período 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros después de la intervención con dieta hipocalórica y después del tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso para cada tipo de dieta aleatoria (34-8 semanas).

Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas, bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas, alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas, bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas, alto índice glucémico).

• En los modelos de regresión, emparejando el tipo de dieta con su correspondiente valor ΔTyG_1 , sólo se encontró un valor β significativo: 0,932 (valor p: 0,045) en relación con la dieta HP/LGI.

El análisis de las regresiones lineales múltiples por separado (con los ajustes adecuados), y emparejando el tipo de dieta con su correspondiente valor ΔTyG_1 , halló un único valor β significativo: 0,932 (valor p: 0,045), en relación con la dieta HP/LGI (**Tabla 40**). Por otro lado, se encontró una asociación ($\beta = 2,58$; $p = < 0,001$; datos no mostrados en las tablas) entre ΔHOMA_2 (8-34 semanas) y ΔTyG_2 (8-34 semanas) en relación con la dieta HP/LGI.

El índice TyG₁ basal mostró una correlación positiva con los cambios ponderales estimados mediante el IMC relativos al periodo 2 ($r = 0,3140$, $p < 0,05$) tras la dieta HP/HGI y en el periodo 3 ($r = 0,2680$, $p < 0,001$), es decir, en el programa nutricional completo (**Tabla 41**). Por otra parte, el índice TyG tras LCD, final del periodo 1 (punto 2), se correlacionó inversamente con una mayor pérdida de IMC en el período 2 en los participantes asignados a la dieta HP/LGI ($r = -0,2560$, $p < 0,05$) y en el período 3 con un coeficiente de correlación $r = -0,2220$

y valor $p < 0,05$ para aquellos asignados a esta misma dieta (**Tabla 41**). El ΔTyG_1 estuvo correlacionado positivamente con la resistencia a la pérdida de IMC, a mayor ΔTyG , es decir menos “caída” del TyG basal al post-LCD, menor pérdida de IMC, en ambos períodos con la dieta HP/HGI (**Tabla 41**).

Tabla 41: Correlación del índice TyG (TyG_1 ; basal, TyG_2 ; tras la intervención con dieta hipocalórica, ΔTyG_1 ; diferencia entre ambas) con los cambios en el IMC (kg/m^2) para cada tipo de dieta utilizada en la intervención nutricional, correspondiente al periodo 3; 0-34 semanas (intervención nutricional completa), y al periodo 2; 8-34 semanas (intervención nutricional de mantenimiento del peso).

Cambio en el IMC (kg/m^2) Período 3 (0-34 semanas)	‡Tipos de dietas	TyG_1	TyG_2	ΔTyG_1
	Dieta Control.	0,0710	0,0888	0,0006
	LP/LGI	-0,1520	-0,0589	-0,0936
	LP/HGI	0,0145	-0,0223	0,0297
	HP/LGI	0,0157	-0,2220*	0,2110*
	HP/HGI	0,2684**	0,1322	0,2109*
Cambio en el IMC (kg/m^2) Período 2 (8-34 semanas)	‡Tipos de dietas	TyG_1	TyG_2	ΔTyG_1
	Dieta Control.	0,1038	0,0312	0,0906
	LP/LGI	-0,0801	-0,0523	-0,0380
	LP/HGI	0,0021	-0,0552	0,0468
	HP/LGI	0,0645	-0,2560*	0,2964
	HP/HGI	0,3140*	0,1487	0,2410*

Índice triglicéridos-glucosa (TyG): TyG_1 (valor basal; pre-LCD), TyG_2 (8 semanas; post-LCD) y los cambios de TyG para el periodo 1 (ΔTyG_1). Correlación (valores r y dirección estadística). *Valor p de la prueba de correlación: $< 0,05$; ** $< 0,001$; *** $< 0,0001$.

‡Período 3: Corresponde a las diferencias entre los parámetros basales y finales que abarcan el periodo nutricional completo (durante 34 semanas); Período 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros tras la intervención dietética hipocalórica (8 semanas) y tras el tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso para cada tipo de dieta aleatorizada (8-34 semanas).

‡ Tipos de dietas: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y con bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y con alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y con bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y con alto índice glucémico).

Las asociaciones entre los valores del índice TyG tras la intervención con LCD (TyG_2) y las modificaciones en el IMC para cada tipo de dieta aleatorizada mostraron que los participantes con niveles más altos de TyG (mayor resistencia a la insulina) tendieron a reducir menos su IMC (a mayor TyG_2 , menor pérdida de IMC) durante en la intervención nutricional total (periodo 3; 0-34 semanas), como se ilustra en la **Figura 33**.

En cambio, para aquellos participantes con una mayor “caída” en el ΔTyG_1 (mejora en la resistencia a la insulina), es decir, el cambio de índice TyG entre el basal y el final de la intervención nutricional con LCD tendía a obtener menor recuperación de peso dentro del programa nutricional completo; en concreto, aquellos participantes que siguieron la dieta moderadamente alta en proteínas y bajo índice glucémico (**Figura 33**), revelando no sólo un mejor mantenimiento del peso (e incluso pérdidas), sino también la consiguiente reducción del estado de insulino-resistencia estimado mediante el índice TyG.

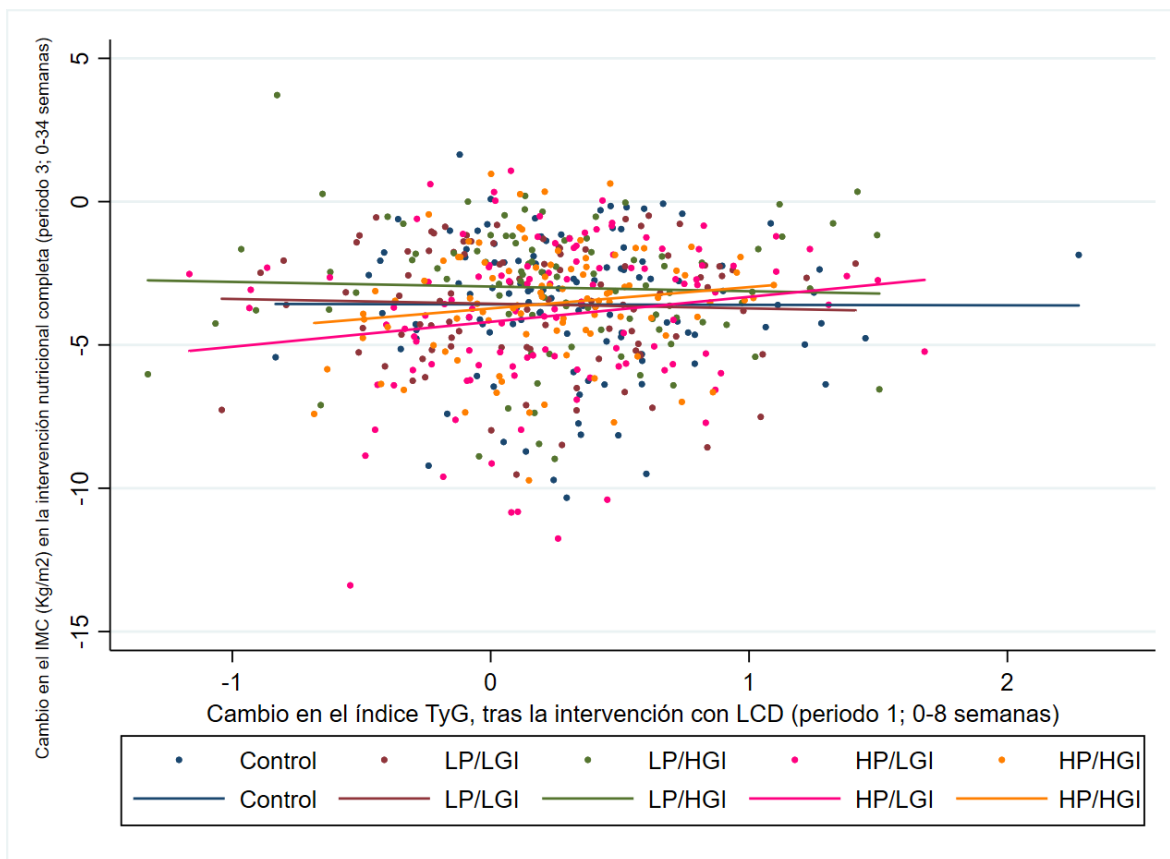


Figura 33: Cambio en el índice TyG tras LCD y modificaciones en el IMC (kg/m^2) para cada tipo de dieta aleatorizadas (modelo crudo), según el análisis ITT. Cambio en el IMC (kg/m^2) correspondiente a la intervención nutricional completa, período 3; 0-34 semanas.

*Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico). *Período 3: Corresponde a las diferencias entre los parámetros basales (1) y finales (3), abarcando el período nutricional completo; 0-34 semanas.*

La diferencia entre el índice TyG basal (TyG_1) y el resultante tras la intervención con LCD (TyG_2), es decir ΔTyG_1 , se asoció con el cambio en el IMC para cada tipo de dieta dentro del programa nutricional de mantenimiento del peso (período 2). Un menor cambio en los niveles de ΔTyG_1 (más resistencia a la insulina) se relacionó con una menor tendencia a la reducción en el IMC de los participantes durante la etapa de mantenimiento del peso. Concretamente, un mayor índice TyG y menores cambios (ΔTyG_1) tras la intervención con LCD, estuvieron asociados a una menor pérdida de IMC, en la etapa de mantenimiento del peso (período 2; entre las semanas 8-34), como se ilustra en la **Figura 34**; a pesar de que aquellos pacientes con una mayor pérdida de TyG en el período 1 (0-8 semanas) conseguían una mayor reducción y mejor mantenimiento del peso perdido (**Figura 34**).

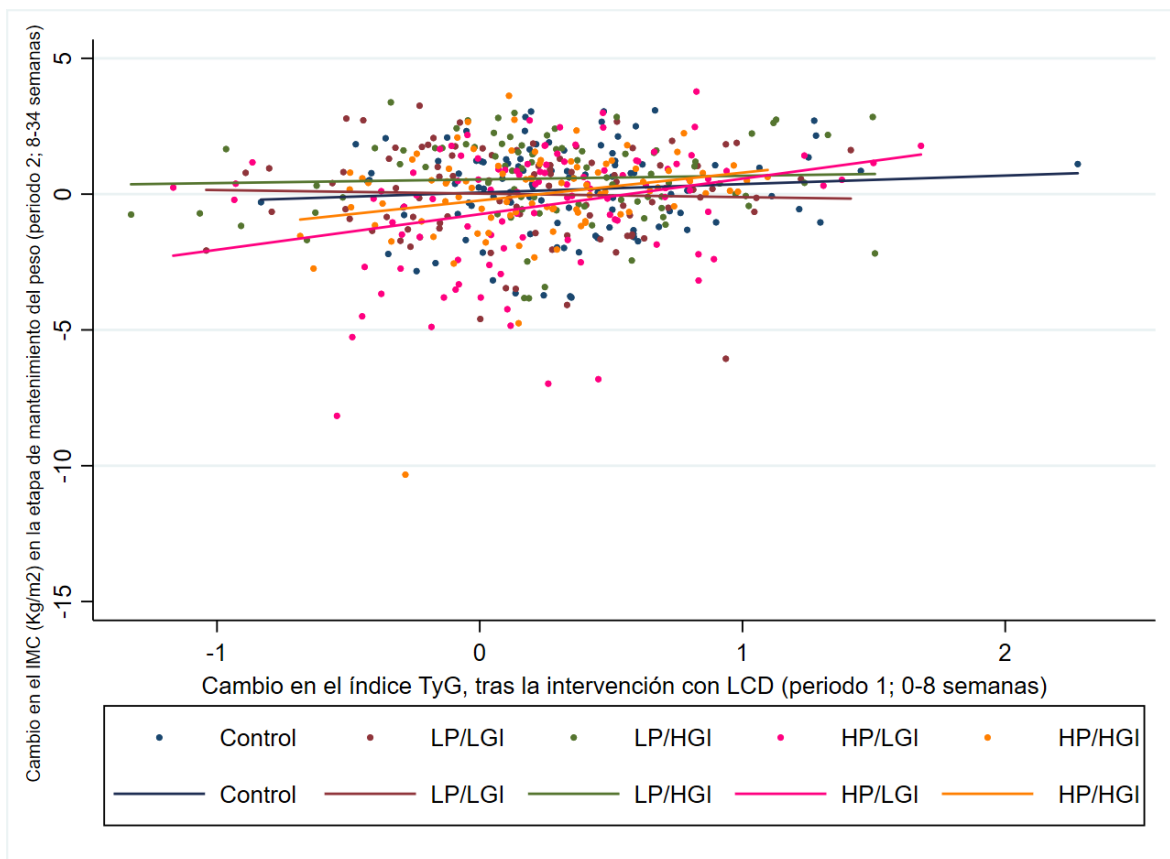


Figura 34: Cambio en el índice TyG tras LCD y modificaciones en el IMC (kg/m²) para cada tipo de dieta aleatoria (modelo crudo), según el análisis ITT. Cambio en el IMC (kg/m²) relativo a la intervención nutricional de mantenimiento, período (3-2).

*Tipos de dieta: Control (dieta saludable), LP/LGI (dieta baja en proteínas y de bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y de alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y de bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y de alto índice glucémico). *Período 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros después de la intervención de la dieta hipocalórica (2) y después del tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso (3) para cada tipo de dieta aleatoria; 8-34 semanas.*

Tanto en el periodo 3 (programa nutricional completo), como en el periodo 2 (fase de mantenimiento de peso corporal), se encontró una clara tendencia a perder más IMC, en relación al basal (es decir peso), junto con una menor recuperación en aquellos participantes que recibieron la dieta HP/LGI en comparación con los otros grupos (**Figura 33** y **Figura 34**). Los modelos de regresión realizados con el apareamiento de la diferencia de TyG (ΔTyG_2) en el periodo 2 (8-34 semanas) con cada una de las dietas aleatorizadas, es decir, con el fin de observar el efecto distintivo de cada dieta con su correspondiente cambio en el índice TyG. Demostrando que únicamente la dieta HP/LGI evidenció un cambio en el índice TyG estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), con un coeficiente de regresión β de 7,622, en otras palabras, por cada unidad más de cambio en el índice TyG, el cambio de peso en

este periodo aumentaba 7,622 kg en aquellos participantes que siguieron una dieta HP/LGI (Tabla 42), mientras que los otros modelos de dietas emparejadas, no llegaron a la significación estadística (Tabla 42).

Tabla 42: Modelos de regresión basados en emparejamiento de cambio en el índice TyG en el periodo 2 (ΔTyG_2) al estimar el cambio de peso (ΔPes_2) correspondiente a este mismo periodo 2 (8-34 semanas).

†Modelos	N	β	(IC al 95%)	p	R ²
LP/LGI - ΔTyG_2	67	1,566	(-1,174-4,306)	0,257	0,3039*
LP/HGI - ΔTyG_2	62	1,749	(-1,196-4,694)	0,239	0,1800
HP/LGI - ΔTyG_2	78	7,622	(4,536-10,707)	<0,0001	0,5002***
HP/HGI - ΔTyG_2	74	1,630	(-0,974-4,235)	0,216	0,2903*

Índice de triglicéridos-glucosa (TyG): Cambios de TyG para el periodo 2 (ΔTyG_2). Coeficientes de regresión (β); intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y R². * R² valor p <0,05; **<0,001; ***<0,0001. **Destacado:** asociación estadística.

†El modelo ajuste máximo incluyó sexo, edad (años), centro, $\Delta peso_1$ (kg), hábito tabáquico (no fumador, fumador, exfumador); tiempo de actividad física (<15min, 15-30 min, >30min) e ingesta de alcohol (abstemio, durante toda la semana, en fin de semana).

‡ Período 2: Corresponde a las diferencias entre los parámetros después de la intervención de la dieta hipocalórica (2) y después del tratamiento nutricional centrado en el mantenimiento del peso (3) para cada tipo de dieta aleatoria; 8-34 semanas.

Tipos de dietas: LP/LGI (dieta baja en proteínas y bajo índice glucémico), LP/HGI (dieta baja en proteínas y alto índice glucémico), HP/LGI (dieta alta en proteínas y bajo índice glucémico), HP/HGI (dieta alta en proteínas y alto índice glucémico).

La dieta control no fue analizada debido a que cada una de las dietas en los modelos de regresión actuaban como dietas individuales, sin necesidad de tener un control de referencia.

Los diferentes modelos de regresión de las dietas emparejadas con cada cambio de ΔTyG_2 , quedan gráficamente representadas de manera individual (Figura 35), apreciándose que la dieta con HP/LGI aportó no solo un mejor mantenimiento del peso perdido, sino también mayores cambios en el índice TyG.

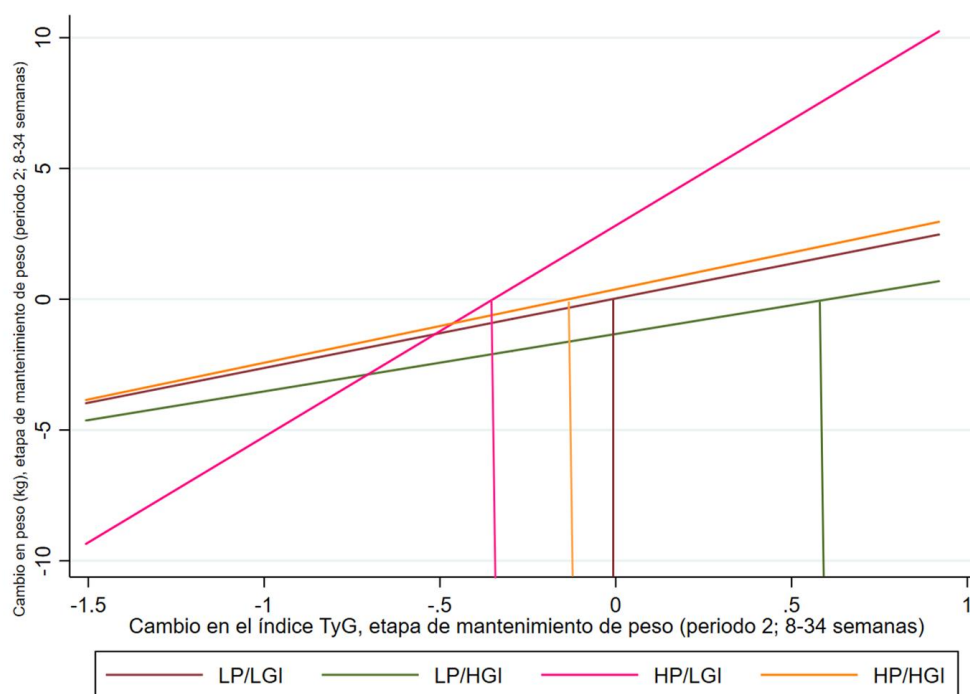


Figura 35: Modelos de regresión de las dietas emparejada cada cambio de ΔTyG_2 , estimando el cambio de peso correspondiente al periodo 2 (8-34 semanas) para cada una de las dietas de intervención.

La dieta control no queda representada debido al que al emparejar cada dieta con su correspondiente cambio de TyG (ΔTyG_2), cada una de las cuatro dietas actúa de manera individual sin necesidad de compararla con un control.

Existen diferentes puntos a partir de los cuales las líneas de tendencias de las diferentes dietas de macronutrientes comienzan a presentar un efecto en cuanto al mejor mantenimiento e incluso mayor reducción del peso perdido tras LCD (**Figura 35**). La dieta HP/LGI presenta a nivel del perfil de peso una mayor de reducción ponderal y mejora a nivel de la sensibilidad a la insulina (basadas en el ΔTyG_2), seguida de la dieta HP/HGI a pesar de que el cambio del estado de sensibilidad no sea pronunciado ($\Delta TyG_2 < 0$) (**Figura 35**). Por otro lado, la dieta LP/LGI comienza a presentar cambios beneficiosos en cuanto al peso a partir de variaciones nulas en la RI ($\Delta TyG_2 \leq 0$); en cambio la dieta LP/HGI presenta una mínima tendencia a la pérdida de peso en sólo en aquellos pacientes que han presentado un cambio significativo en cuanto a su estado de insulino-resistencia ($\Delta TyG_2 > 0,5$) (**Figura 35**).

DISCUSIÓN.

Planteamiento.

Las tasas de sobrepeso y obesidad presentan tendencias crecientes a nivel mundial (1,235), afectando en 2021 a más de mil millones de personas en todo el planeta (2). Las causas asociadas a esta situación son conductuales, como el sedentarismo y cambios en los patrones alimentarios, así como factores genéticos, epigenéticos y metagenómicos, entre otros (1,6). Las complicaciones metabólicas y cardiovasculares del exceso de peso y procesos fisiopatológicos relacionados (RI, DM2, HTA, HGNA, MetS), dan lugar a que pacientes con obesidad sufran una mayor proporción de mortalidad prematura (1,12). De hecho, esta situación está paralelamente relacionada con la incidencia de eventos cardíacos y vasculares, que representaron más de la mitad de muertes a nivel mundial en 2019 (147). Evitar un exceso de peso para la altura se considera a día de hoy una prioridad de actuación en el campo de la salud pública y medicina de precisión (6,12,192), así como para la implementación de nuevas políticas sanitarias (249), ya que las estrategias preventivas a nivel poblacional relacionadas con el sobrepeso todavía son relativamente ineficaces (248).

La evidencia científica respalda que una intervención preventiva temprana frente al exceso de adiposidad, estableciendo hábitos de vida saludables (nutrición equilibrada y actividad física programada), puede prevenir la obesidad, así como las comorbilidades asociadas (218,391). Por esta razón, se está centrando la atención hacia una actuación individualizada y holística, considerando el genotipo y el fenotipo, entre otros factores, intentando definir terapias médico-nutricionales personalizadas de precisión adaptadas a las necesidades específicas de cada persona o paciente (394,417).

La distribución de macronutrientes en dietas hipocalóricas de control de peso ha suscitado gran interés en los últimos años, donde el papel de la proteína y fibra dietética han demostrado jugar un papel relevante en relación con la reducción y el mantenimiento del peso perdido (218,278,279). Esta situación se ha atribuido a la capacidad que tiene la proteína en la regulación del apetito y prevención de la pérdida de masa magra, y por otra parte, el papel de la fibra y el consumo de alimentos de bajo índice glucémico (290,293) sobre la homeostasis ponderal y metabólica (258,289), así como sobre el adelgazamiento (292) y los cambios

asociados como la mejora de la sensibilización a la insulina (1,107) y reducción de la inflamación (447,448).

En este contexto, la insulino-resistencia está estrechamente ligada a la grasa corporal y la obesidad (107,108), cuya estimación presenta algunas dificultades metodológica. El índice triglicérido-glucosa fue descrito por *Simental-Medina et al.* en 2008, “ $\text{Ln} [(Glucosa (mg/dL) \times triglicéridos (mg/dL)]/2$ ” como marcador de resistencia a la insulina (123), aunque fue reformulado en 2010 por estos mismos autores con un reajuste en la fórmula “ $\text{Ln} [(Glucosa (mg/dL) \times triglicéridos (mg/dL)/2]$ ” (124). Este hecho ha sido una de las razones por las cuales diferentes revisiones sistemáticas no siempre apoyan la utilidad de este índice, debido a la heterogeneidad de su cálculo y existiendo dos ecuaciones diferentes, utilizadas arbitrariamente en los distintos estudios (415,416). Realmente, el hecho de encontrar una asociación de este marcador con la RI en estudios con distinta geolocalización/etnias, de muy diversas patologías y diferentes factores de riesgo asociados, apoya la idea del valor predictivo que posee el propio índice. Por ejemplo, en una revisión sistemática del 2020 realizada por *Sánchez-García et al.* se cuestionó la utilidad del índice TyG como marcador bioquímico sustituto de la RI, debido a la falta de una definición de RI ampliamente aceptada y además de la disparidad entre los estudios, sugiriendo la necesidad de una mayor validación y puntos de corte consistentes para su uso en la práctica clínica (416).

Por otra parte, *Nabipoorashrafi et al.* en 2022 publicaron una revisión sistemática y con un posterior metaanálisis, que tuvo como objetivo estudiar la utilidad del índice TyG como marcador de MetS (449), centrándose en la fórmula de TyG con los reajustes propuestos en 2010 por sus mismos promotores (124). Estos autores concluyeron que el índice TyG podría ser una herramienta válida y útil a la hora de realizar un barrido poblacional de MetS, ya que encontraron una AUC de la curva ROC para hombres de 0,90 (IC95%: 0,87-0,93) y para mujeres de 0,87 (IC95%: 0,83-0,89), aunque finalmente sugieran la necesidad de realizar más estudios de validación, donde se establezcan puntos de cortes definidos para diferentes géneros y etnias. Por otra parte, *De Cuevillas et al.* en 2021 en un estudio transversal (N=314) observaron la rentabilidad diagnóstica de la combinación de una medida antropométrica (Circunferencia de la cintura) y el índice TyG para el fenotipado individualizado de las

características del MetS (AUC de ROC=0,81); sugiriendo que podría ser un buen reflejo del “fenotipo hipertriglicéridémico” característico del MetS (413), como ya había sido analizado previamente por otras investigaciones (450).

Ciertamente, el desarrollo de biomarcadores con capacidad de monitorizar los hábitos dietéticos y/o prescripciones farmacológicas individuales que un paciente pueda necesitar para el tratamiento del exceso de peso, representan un futuro prometedor de la atención médica personalizada y en la nutrición de precisión, por lo que son un campo de continuado interés para la práctica clínica (374). Por ejemplo, *Acosta et al* en 2021 consiguieron caracterizar el 85% de una cohorte (N=450) de pacientes con obesidad (385), estableciendo cuatro fenotipos diferentes 1) “cerebro hambriento” (saciedad anormal), 2) “hambre emocional” (alimentación hedónica), 3) “intestino hambriento” (saciedad anormal) y 4) “quemador lento” (tasa metabólica disminuida), dentro de la personalización del tratamiento farmacológico dirigido a potenciar la pérdida de peso, consiguiendo una pérdida de peso media de -6,9 kg más en el grupo fenotipado a los 12 meses de intervención en comparación con el grupo sin fenotipar ($p<0,001$).

Las últimas investigaciones sobre la evaluación del estado nutricional evidencian la existencia de instrumentos útiles en la determinación de la composición corporal y metabolismo de un pacientes con obesidad, como el DEXA/DXA, integrando determinaciones bioquímicas (HBA1c, triglicéridos, HDL-c, índice TyG, entre otros), cuya aplicación facilita la interpretación de la situación fisiopatológica (126,399). En este contexto, el índice TyG no sólo ha demostrado ser útil en el diagnóstico de RI, sino que también está estrechamente relacionado con otras complicaciones clínicas asociadas a la obesidad: como es la DM2 (127), HTA (126), HGNA (190,191), aterosclerosis (128,129) y el MetS (130,131) y, en consecuencia, con la ECV (132,133).

Además de estas asociaciones directas del índice TyG con comorbilidades asociadas a la RI, este índice se caracteriza por tener una fácil interpretación, un coste económicamente accesible y eficiencia a la hora de aplicarlo en la práctica clínica rutinaria (125), mostrando ser válido en diferentes tipo de poblaciones y etnias (203,408–411,451).

La asociación del índice TyG con la RI abre la posibilidad a su posible interés como indicador de composición corporal (adiposidad) y también como predictor de la pérdida de peso inducida por un periodo de restricción calórica. Además de su sensibilidad a cambios secundarios a la reducción de peso en relación con modificaciones en el patrón dietético y la composición de macronutrientes. Por lo que este índice puede ser un instrumento de utilidad en el campo de la medicina personalizada y nutrición de precisión, por su sensibilidad y especificidad en el análisis de la influencia de estos patrones hipocalóricos.

1. El índice triglicérido-glucosa como marcador de resistencia a la insulina y discriminador diagnóstico del MetS.

En efecto, el índice TyG ha resultado ser un buen marcador de resistencia sistémica a la insulina y se asocia con diversas condiciones patológicas relacionadas con la homeostasis de la glucosa como la DM2 (127), HTA (126), aterosclerosis (128,129), el MetS (130,131) y la ECV (132,133). Cada vez hay más pruebas del papel clave que desempeña la RI en relación con el desarrollo del MetS (452,453). Por lo tanto, es importante que los profesionales sanitarios utilicen marcadores accesibles de tolerancia a la glucosa en relación con el MetS.

En este contexto, un estudio longitudinal con seguimiento medio de 12 años, observó la superioridad del índice TyG frente al HOMA-IR en la estimación de la prevalencia y la incidencia del MetS en una cohorte coreana (204). Nuestros resultados indican que el índice TyG muestra una mejor capacidad diagnóstica en cuanto al MetS en comparación con el índice HOMA-IR. Además, en un estudio transversal realizado en una población asiática observó que el índice TyG tuvo una mayor capacidad de predicción que el HOMA-IR (AUC del índice TyG de 0,764, AUC de HOMA-IR 0,619), siendo estadísticamente significativa en cuanto al diagnóstico del MetS (205). En otro estudio (N= 3185), *Wang et al.* demostraron que el índice TyG estaba asociado de forma independiente y en mayor grado con el estado de aterosclerosis en pacientes con DM2 en comparación con el HOMA-IR (454).

Por otra parte, *Lee et al.* mostraron que el índice TyG era superior al HOMA-IR en cuanto a la predicción diagnóstica del HGNA en adultos sanos, siendo el índice TyG proporcional al grado de esteatosis medida mediante ecografía (455). Otros estudios con menor tamaño muestral mostraron la relación directa y significativa del índice TyG con el grado de

esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis estimadas mediante biopsia hepática en pacientes con MetS (191).

Estas evidencias subrayan la importante implicación que tiene el índice TyG en relación con comorbilidades asociadas al estado de insulino-resistencia, pudiendo ser de gran provecho por su fácil interpretación y eficiencia en la práctica clínica rutinaria. Además, la diferencia entre las técnicas de medida por espectrofotometría (glucosa y triglicéridos) y por radioinmunoanálisis (insulina), de las determinaciones que componen los índices TyG y HOMA-IR, hacen que el índice TyG sea hasta 20 veces más económico que el índice HOMA-IR (456), suponiendo esto un motivo más para su implantación en laboratorios rutinarios de pequeña escala.

Nuestros hallazgos sobre la validez diagnóstica del índice TyG en el MetS coinciden con otros estudios de superioridad del índice TyG sobre HOMA-IR en cuanto al diagnóstico del MetS (457,458). Aunque los mecanismos subyacentes de la mejor capacidad diagnóstica del índice TyG sobre el HOMA-IR para estimar el MetS son poco conocidos, se han propuesto varias explicaciones fisiopatológicas. En primer lugar, el índice TyG parece reflejar la RI tanto a nivel hepático como hepático y muscular, mientras que el HOMA-IR refleja principalmente la RI a nivel hepático (204,454). El aumento de las concentraciones séricas de TG interfiere con el metabolismo de la glucosa a nivel muscular, siendo el músculo principal órgano de acción de la insulina y la captación de glucosa (almacenamiento en forma de glucógeno), lo que conduce a un estado de insulino-resistencia (136,204). La hipertrigliceridemia derivada de la grasa visceral induce un aumento de los AGL en el hígado (136). El aumento de los AGL reduce la sensibilidad hepática a la insulina y provoca un aumento gluconeogénesis hepática (242).

Por otro lado, el HOMA-IR se calcula a partir de los niveles basales de insulina y glucosa en plasma (116). La insulina basal suprime la producción hepática de glucosa en ayunas, lo que provoca RI principalmente a nivel hepático (106,459). Además, la fórmula del índice TyG consta de dos componentes del MetS (124,432), mientras que la del HOMA-IR contiene sólo uno de ellos (116,432), lo que podría explicar su ventaja en cuanto a la predicción y diagnóstico del MetS. En segundo lugar, los niveles séricos de TG reflejan los efectos de la inflamación sistémica en la RI (138,460). Así, el TNF- α inhibe la señalización temprana del

receptor de insulina quinasa p44/42, que contrarresta la función anti-lipolítica de la insulina, aumenta los niveles séricos de TG al incrementar la producción de AGL mediada por la lipólisis del tejido adiposo, así como reduciendo la captación de lipoproteínas ricas en triglicéridos en los hepatocitos (461) y por lo tanto, el índice TyG podría estar vinculado más directamente a la inflamación crónica que el HOMA-IR. Otro mecanismo fisiopatológico hipotetizado incluye que un mayor flujo de ácidos grasos y TG parece causar RI en el músculo, el hígado y el tejido adiposo mediante la inhibición de la fosforilación de tirosina estimulada por la insulina del sustrato-1 del receptor de la insulina (IRS-1) y la reducción de la actividad de la fosfatidil-inositol 3-cinasa asociada al IRS-1 (205); sin embargo, no se pueden descartar otros procesos fisiopatológicos adversos relacionados con las interacciones de la lipotoxicidad de la glucosa (205,418,462).

Los niveles del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 por sus siglas en inglés), representan hoy en día una diana clave en el manejo no sólo de pacientes diabéticos, sino también de los pacientes con sobrepeso u obesidad y comorbilidades asociadas (344,345). Niveles elevados de GLP-1 endógeno se asocian a mayor riesgo de MetS (463). De hecho, un estudio con un total de 174 pacientes que presentaban alteraciones en la homeostasis de la glucosa (pre-DM2 y DM2) (464), mostró una correlación positiva y significativa (r 0,470; $p < 0,001$) con los niveles del índice TyG. Estos hallazgos refuerzan la idea de la asociación del índice TyG con el estado de insulino-resistencia y su posible monitorización bajo diferentes agentes farmacológicos.

El MetS es multifactorial (111), siendo nuestros hallazgos relevantes porque permiten identificar a los individuos en riesgo de desarrollar y/o que han desarrollado MetS utilizando un simple, económico y eficiente marcador sustitutivo de RI. Como propuesta para futuras investigaciones podría ser de utilidad la inclusión del estado de insulino-resistencia (basado en marcadores subrogados como el índice TyG) dentro de los criterios diagnósticos y pronóstico de MetS, ya que es conocido que no todos los pacientes con obesidad (criterio mayor de MetS) tienen el mismo riesgo cardio-metabólico a largo plazo (465,466). Además, dada la falta de consenso de las diferentes sociedades e instituciones sanitarias (111), este índice podría ayudar a una mejor estratificación de los pacientes en función de la RI y, con ello, realizar un tratamiento médico más personalizado y de precisión. Nuestros resultados

también tienen implicaciones clínicas en términos de estrategias preventivas de salud pública para los pacientes con alto riesgo de desarrollar MetS.

Resumidamente el índice TyG es un buen marcador del estado de insulino-resistencia, además de mostrar un mejor rendimiento diagnóstico del MetS en comparación con el índice HOMA-IR.

2. El índice TyG como marcador de composición corporal (adiposidad).

Un primer análisis de los resultados de nuestra investigación permite sugerir que con la medición del índice TyG puede estimarse el contenido de grasa corporal de una manera singular, de bajo coste y de un modo rutinario, con importantes aplicaciones clínicas y epidemiológicas (467,468). Curiosamente, *Ramdas Nayak et al.* documentaron el valor predictivo del índice TyG como de estimador adiposidad (469), así como de predictor de riesgo cardiometabólico en una población árabe (470). Un reciente estudio de cohortes (N=19,420) concluyó que los niveles elevados del índice TyG reflejaban un mayor estado de RI, asociándose a la mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares de forma no lineal (471). Otro estudio observó la relación positiva y significativa del índice TyG entre el tejido adiposo visceral, así como la aceleración de la edad epigenética (451). Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en 403 niños identificó que la adiposidad corporal total y central se asociaron positivamente ($p < 0,001$) con la RI evaluada mediante el índice TyG en niños de 4 a 7 años (467).

El exceso de peso está asociado a un aumento de lipoproteínas como la LDL-c, VLDL-c y TG (1,12,134), junto con un incremento de los ácidos grasos libres (109). La reducción de las VLDL en el plasma depende de la tasa de síntesis y del catabolismo hepáticos (135). La dislipemia contribuye en gran medida a la RI y, con ello, a una disregulación de la homeostática de la glucosa (136), con el consiguiente aumento de la masa de tejido adiposo (54). Este aumento de la glucosa junto con los niveles de TG plasmáticos en pacientes con obesidad puede explicar en gran parte la asociación del índice TyG con el contenido en grasa determinado mediante DEXA y/o BIA.

Las correlaciones entre peso e IMC con el índice TyG resultaron positivas y significativas ($p < 0,001$ y $p < 0,01$), respectivamente. De forma inesperada, la correlación entre el índice TyG basal y el porcentaje de grasa estimado conjuntamente con las técnicas de DEXA y BIA

resultó negativa al incluir conjuntamente a hombres y mujeres. La explicación de este hecho fue la introducción en el modelo de datos de ambos sexos y equipos de medida. Por esta razón, con el modelo de correlación “*crudo*” se obtienen valores negativos, que al analizarse separadamente dejan de ser estadísticamente significativos. Además, se optó por un concepto intermedio que combinase el peso y la medición de grasa; en este sentido, el peso fue expresado en kilogramos de grasa estimados secundariamente por DEXA y/o BIA. Adicionalmente, para solucionar este efecto sesgado, en los modelos de regresión se ajustaron por sexo y por centro, como manera de controlar las diferencias secundarias a la participación de cada centro de referencia con diferentes técnicas de medición de adiposidad. En este escenario, la correlación entre el TyG basal y los kilogramos de grasa corporal resultó positiva al combinar las determinaciones de DEXA y BIA sólo en las mujeres. Esto puede justificarse debido a que el contenido graso de las mujeres es fisiológicamente mayor que el de los hombres (9), aunque también podría influir el hecho de que la mediana de edad es 41 años, es decir, la mayoría de las participantes estaban en edad fértil, por lo que todavía presentaban el factor cardiometabólico protector estrogénico (472), mejorando la sensibilidad a la insulina (473).

Estos hallazgos son congruentes con que los niveles de TyG en nuestra muestra sean mayores en hombres que en mujeres, pudiendo explicar que la estimación de grasa basal mediante el índice TyG sea mejor en mujeres. Asimismo, existe una mayor proporción de mujeres que hombres en nuestra cohorte, por lo que, al estratificar por sexo, la potencia estadística de la asociación entre el TyG y el contenido de grasa (kg), podría verse afectada, siendo más precisa en participantes de género femenino.

En cambio, el índice TyG₂ a las 8 semanas tras la intervención con LCD, siguió una tendencia positiva en los modelos de correlación para cada técnica incluida DEXA y/o BIA, así como para ambos sexos. Este hallazgo podría ser debido a una mejora de la sensibilidad insulínica en relación con la pérdida de peso secundaria a la intervención nutricional con LCD. El índice TyG está proporcionalmente relacionado con RI (107,108) y con inflamación crónica de bajo grado (474), que característicamente se asocian con la obesidad (138), el HGNA (150) o MetS (111). Esta mejora del reflejo del contenido de grasa corporal basada en medición del TyG tras LCD, podría también explicarse porque la restricción calórica producen beneficios

antiinflamatorios (278), mejorando secundariamente el estado de insulino-resistencia (448). Otra hipótesis plausible es que los pacientes con obesidad e hiperinsulinismo (característico de la RI) presentan un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y, con ello, la retención renal de sodio y agua (475). De hecho, esto podría explicar por qué los pacientes en el TyG₂ reflejan mejor el contenido de grasa estimado a nivel absoluto (kilogramos de grasa), y no en porcentaje, puesto que se conoce que una parte de las pérdidas iniciales de peso son debidas a una reducción en el contenido de agua (476), mejorando así los valores de presión arterial (418), tal y como se observa en nuestra muestra.

Un estudio transversal con un total de 15,741 participantes categorizado en terciles (474) concluyó que existía una relación inversa entre el índice TyG y el contenido de masa magra, con una OR de 1,81 para el riesgo de bajo contenido de músculo esquelético, comparando el primer y el tercer tercil de la muestra. Además, el índice TyG refleja el estado de insulino-resistencia a nivel hepático y muscular (204,454). Así, concentraciones elevadas de glucosa y TG, alteran la acción de la insulina a nivel muscular (136,204), por esta razón el índice TyG se asocia positivamente y proporcionalmente con el riesgo de sarcopenia (474). También, el aumento del TyG relacionada con la hipertrigliceridemia secundariamente derivada de la grasa visceral induce un incremento de los AGL a nivel circulatorio y en órganos ectópicos (136). Esta elevación de los AGL provoca un aumento de la gluconeogénesis hepática (242), secundaria a la reducción de la sensibilidad a la insulina asociada al exceso de grasa corporal (111).

Nuestros resultados demuestran que los modelos de ajuste para el TyG basal se asociaron de manera positiva y significativa con el contenido de grasa expresada en kg. Por otro lado, para el TyG post-LCD tanto en los modelos crudos como en los modelos multivariados, el contenido de grasa estimada en kg revela un sentido positivo y significativo con el índice TyG. Existen otros índices subrogados de adiposidad, por ejemplo, el índice VAI (*Visceral Adiposity Index*) (477) o el índice BAI (*Body Adiposity Index*) (478), ambos son buenos marcadores indirectos del contenido de grasa corporal, de modo que, *De Oliveira et al. en 2022* (479) en un estudio de cohortes (N=1091) con un seguimiento medio de 5 años, concluyeron que el índice TyG estaba proporcionalmente asociado tanto al VAI como el BAI, además el TyG reflejó una OR de 4,55 con el riesgo de padecer DM2. Otro caso, es el índice

LAP (*Lipid Accumulation Product*), resultado del producto entre TG y la circunferencia de la cintura, que mostró ser un buen marcador de RI y predictor de DM2 a largo plazo (480). Es conocida la estrecha relación entre el estado de RI y la cantidad de tejido adiposo (469). En este sentido, tanto el índice TyG y cómo el índice LAP revelaron unas AUCs de 0,762 (IC del 95%: 0,740-0,784) y 0,743 (IC del 95%: 0,720-0,765), respectivamente, para discriminar los pacientes con prediabetes o diabetes. Estos resultados proporcionan un apoyo adicional para considerar la TyG como un marcador sustituto del contenido de grasa, como se evalúa con las herramientas DEXA o BIA. Además, análisis complementarios del ensayo DIOGenes revelaron la influencia de los depósitos de grasa abdominal y gluteofemoral en la lipemia posprandial (481).

La relación entre el diámetro abdominal sagital supino/altura o la relación entre el perímetro de cintura/altura, SADHtR (*Sagittal Abdominal Diameter-to-height Ratio*) y WHtR (*Waist circumference-to-Height Ratio*) respectivamente, por sus siglas en inglés, son marcadores indirectos de la distribución de contenido graso y riesgo cardiometabólico asociado (482), siendo este mayor que el riesgo asociado al IMC (483). *Kahn, HS y Cheng, YJ* observaron en un estudio transversal con una N de 4398 participantes (484), la relación proporcional del índice TyG con el distribución de grasa corporal estimada con SADHtR con un RR de 2,31 y WHtR con un RR de 2,04. Además, concluyeron que el índice TyG aumentaba con la edad, al igual que indican nuestros resultados. *Castañer et al* expusieron que el colesterol remanente (con mayor cantidad de TG) era el que más se asociaba a la riesgo cardiovascular (HR de 2,69) según los datos del ensayo PREDIMED (*Prevention with Mediterranean Diet*) (485,486).

La hiperglucemia crónica y la dislipidemia aterogénico, típicas del MetS e inducidas por la RI, pueden desencadenar estrés oxidativo, agravando las respuestas inflamatorias y secundariamente potenciar la formación de células espumosas, deteriorar la función endotelial y promover la proliferación de células musculares lisas (487). En este contexto, esta asociación entre niveles crónicamente elevados de glucosa y TG puede ser la razón por la cual el índice TyG es considerado a día de hoy un marcador independiente de riesgo cardiovascular (457).

Para futuras investigaciones, sería interesante analizar el papel de otros componentes del metabolismo lipídico, como la apolipoproteína B (ApoB) en el funcionamiento de la fórmula del índice TyG, adiposidad y la resistencia a la insulina, dado el efecto regulador de la insulina en la secreción, captación y eliminación de la ApoB en los tejidos diana (488). En cualquier caso, todos los voluntarios permanecieron en ayunas durante la noche para minimizar las influencias circadianas y postprandiales en los niveles de TG, mientras que la medición de la ApoB requerirá determinaciones analíticas adicionales.

En conclusión, el índice TyG ha mostrado ser un buen marcador de composición corporal en relación con el contenido de grasa estimada BIA y/o DEXA.

3. El índice triglicérido-glucosa como predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica (LCD) durante 8 semanas.

En esta investigación, el índice TyG mostró una buena fiabilidad no sólo como predictor de la pérdida de peso corporal, sino también como sustituto de los cambios en la grasa tras una intervención durante 8 semanas con LCD. Según la literatura científica, las estrategias dietéticas de restricción energética producen beneficios clínicos significativos sobre la insulino-resistencia y la regulación del metabolismo de lipídico (489), así como la normalización de la PA en pacientes con HTA (418) y moderación de los procesos inflamatorios (278,448) característicos de las comorbilidades relacionadas con el exceso de peso y el estado de RI.

La evolución antropométrica y metabólica halladas en este estudio tras la restricción energética es similar a la de otros ensayos previos como el proyecto NUGENOB (44), PREVIEW (*PREvention of diabetes through lifestyle Intervention and population studies in Europe and around the World*) (490), POUNDS LOST (*Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies*) (420), Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) (305), DiRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*) (491), así como en el estudio PREDIMED-Plus (262). En conjunto, estos estudios apoyan que las dietas hipocalóricas tienen un impacto beneficioso sobre la adiposidad excesiva, así como sobre otras variables metabólicas asociadas a la obesidad, como la inflamación o el estado de insulino-resistencia secundariamente asociado al exceso de peso (420,490,492).

Las intervenciones nutricionales convencionales para el tratamiento de la obesidad incluyen la prescripción de dietas de restricción energética con diferente distribución de macronutrientes y/o en combinación con programas de ejercicio físico (493,494). Nuestros hallazgos revelan que los cambios en el peso, el IMC y el contenido de grasa después de la intervención nutricional de 8 semanas se vieron afectados por la edad, el hábito tabáquico, el colesterol, la presión arterial y la actividad física diaria, como ha sido descrito previamente (495). Un estudio *post-hoc* basado en el proyecto PREVIEW, estudio multicéntrico de intervención nutricional con actividad física en prediabetes, mostró que niveles elevado de TyG basal predecían significativamente una mayor pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad (496).

La pérdida de peso se basa en crear un balance energético negativo, es decir, una reducción en la ingesta de energía acompañado de terapia conductual para modificar los hábitos relacionados con la alimentación (258) y/o promover un mayor gasto energético, por aumento de la actividad física, que conjuntamente contribuyen a reducir el exceso de peso (387). Los hallazgos observados en el primer periodo de 8 semanas de intervención nutricional basada en LCD (800-880 kcal/día), reflejan una reducción media de -11,00 kg. La tasa metabólica basal es el gasto energético mínimamente necesario para mantener las funciones vitales fisiológicas, y es proporcional al peso corporal (497). El gasto energético total es la suma de la tasa metabólica en reposo, el efecto termogénico de los alimentos y el gasto energético asociado con la actividad física (incluida la termogénesis sin actividad física) (263,264). Por ello, si se induce un mayor gasto o se reduce el aporte energético, se genera un balance energético negativo y, con ello, una reducción en el peso corporal (258,387).

La primera intervención del proyecto DIOGenes estuvo basada en una dieta hipocalórica en todos los participantes, por tanto, a igualdad de sexo y edad, aquellos voluntarios con un mayor peso inicial (mayor tasa metabólica en reposo), presentaron un mayor balance energético negativo y, con ello, una reducción de peso más acentuada. Por ejemplo, *De-Lany et al.* mostraron que el gasto energético medio total de los participantes con obesidad fue de 3244 ± 48 kcal/día en comparación un gasto de 2404 ± 95 kcal/día en individuos con peso normal (497). Por lo tanto, el estado nutricional y fisiológico basal juega un papel clave en la reducción de peso tras una dieta hipocalórica (498). Las diferencias interindividuales tras

seguir dietas de restricción energética también dependen de la edad, el sexo, la ingesta energética basal, el estado endocrinológico, las preferencias alimentarias, el estilo de vida y las relaciones nutrigenómicas (9,386). Estas interacciones podrían afectar indirectamente a nuestros resultados, aunque la asociación proporcional del índice TyG, con una pérdida más acentuada de peso tras la intervención con LCD, está en consonancia con los procesos biológicos subyacentes (263,264,499).

De hecho, tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados a un aumento de lipoproteínas pro-aterogénicas con un alto contenido en TG (12,134). El grado de dislipemia está correlacionado en gran parte con la cantidad de tejido adiposo corporal (54), así como con las disregulación del metabolismo hidrocarbonado y RI (136). El índice TyG es un buen marcador subrogado de RI (124). *Metyer et al.* identificaron a individuos con una mejor respuesta a la sensibilidad a la insulina tras la intervención con LCD, basándose en la combinación de múltiples variables (IMC basal, índice de *Matsuda* (proporcional a la RI), concentraciones de lípidos, sexo y edad) (500). Del mismo modo, los pacientes con niveles de glicemia basal más altos tuvieron una mejor respuesta en términos de pérdida de peso secundaria a la restricción calórica (501). *Zeevi et al.* publicaron un sistema de categorización automatizada que combina antropometría, bioquímica sanguínea, dieta, actividad física y composición de la microbiota intestinal, con el que predijeron con precisión las respuestas glucémicas posprandiales de forma personalizada (502).

Por otra parte, los participantes que mostraron niveles más alto de TyG₂ (tras LCD) se asociaron con una mayor resistencia a la pérdida de grasa, y aquellos cuyo estado de RI mejoró (cuanto menor es el índice TyG, mayor es la sensibilidad a la insulina) presentaron las reducciones más notables de peso, IMC y grasa corporal, aunque también es factible que los pacientes que perdieron más peso corporal tuvieran una mejora concomitante más pronunciada en la RI. Este hallazgo quizás podría explicarse por el hecho de que no todos los pacientes con obesidad tienen un fenotipo metabólicamente sano (465).

Curiosamente, un subgrupo de individuos de la población tiene un "*fenotipo de obesidad metabólicamente sano (FOMS)*" (aproximadamente el 30%), que a pesar de tener un exceso de grasa corporal, no presentan comorbilidades asociadas a la obesidad como la DM2, la ECV y la RI, entre otras, a pesar de que este término está en discusión (465,466). La

bibliografía sugiere que estos pacientes tienen una menor respuesta a las estrategias terapéuticas que los que presentan un "fenotipo de obesidad metabólicamente insano (FOMIS)" (465), lo que podría construir una de las razones por la cual los pacientes de nuestra muestra con mayor TyG basal (mayor RI) pierden más peso tras la intervención con LCD. Estos resultados son congruentes el estudio de *Navarro-González et al.*, donde concluyeron que aquellos pacientes FOMIS poseían hasta 10 veces más riesgo de desarrollar DM2 en comparación con los FOMS (503). Otro ejemplo fue el estudio realizado por *Yang et al.* donde analizaron a un total de 282 niños con una edad de $12,9 \pm 2.3$ años con obesidad dentro de un programa de pérdida de peso con intervención de restricción calórica y ejercicio físico programado, donde observaron que los pacientes con FOMIS presentaban una reducción más relevante en términos de TA, TG, HDL-c y peso ($p < 0,001$) en comparación con los pacientes con FOMS (504).

Los pacientes con FOMS no suelen presentar comorbilidades y tienen una mejor salud metabólica, ya que presentan una menor tendencia a la inflamación de bajo grado (505), un patrón normal de secreción de adipocinas (506), preservando la sensibilidad a la insulina (507) y una menor distribución de grasa ectópica (508), por lo que presentan una respuesta menos pronunciada a una dieta baja en calorías en términos de mejora metabólica (483). Sin embargo, aún pueden experimentar beneficios en términos de pérdida de peso y mejora de la composición corporal (470). Dentro de las diferencias entre FOMS y FOMIS, intervienen factores genéticos, transcripcionales y ambientales relacionados con la homeostasis del tejido adiposo y la sensibilidad a la insulina (466), pudiendo ser estas una de las razones por las que los FOMIS responden mejor a nuestra intervención con una dieta de bajo contenido energético. Además, la intervención de pérdida de peso en la dieta reduce el estado de insulino resistencia, y los análisis de mediación revelaron que la disminución del contenido lipídico intrahepático y el reclutamiento microvascular muscular inducido por la insulina contribuyeron de forma independiente a mejorar la sensibilidad a la insulina, que también depende del peso corporal (509). Tanto un IMC como un porcentaje de grasa corporal altos están relacionados estrechamente con la RI; en el estudio NHANES concluyeron que la RI aumentaba proporcionalmente al exceso de peso basado en el IMC (510).

El mantenimiento del estado de insulino-resistencia tras 8 semanas de intervención con LCD podría ser otra de las razones plausibles por las que aquellos pacientes con TyG persistentemente alto ofrezcan mayor resistencia a la pérdida de peso. Así, *Verkoter et al.* observaron que la resistencia a la insulina (mediada principalmente mediante grasa visceral y hepática) se asociaba a una mayor ganancia de peso (499). Un estudio de adultos japoneses (N= 399) también mostró que el aumento de peso desde los 20 años se asoció con un HOMA-IR más alto (511). La capacidad limitada del tejido adiposo subcutáneo del almacenamiento de grasa se ha propuesto como un posible mecanismo subyacente de la reganancia/ resistencia a la pérdida de peso (512). Cuando se alcanza el umbral de capacidad del tejido adiposo, los lípidos se almacenan en el área visceral y posteriormente en órganos ectópicos como el fundamentalmente hígado y músculo (1,47). En estos órganos, las células grasas viscerales al secretar citocinas y ácidos grasos no esterificados (AGNE) o lipoproteínas de muy baja densidad (513,514), con la consiguiente elevación en la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α puede inducir un estado inflamatorio de bajo grado y estrés oxidativo, lo que finalmente conduce a la resistencia a la insulina (138,141). Los AGNE intracelulares inhiben la señalización de la insulina, lo que también conducirá a la RI (512). Si el depósito de grasa hepática supera el 20% se dará como diagnóstico de MAFLD (184), aunque la intervención dietéticas y de estilo son el eslabón terapéutico, el ensayo clínico BRAVES “*Bariatric Surgery Versus Non-alcoholic Steato-hepatitis*” en 2023 demostró que la opción más eficaz para evitar la fibrosis fue la cirugía bariátrica (514). Esta podría ser una de las razones por las que los participantes tras la intervención con LCD muestran resultados interindividuales en relación con la pérdida de peso, a pesar de ser una muestra homogénea (muestra comparable). En este contexto, una investigación reciente ha descrito 5 subtipos de diabetes basados en 6 variables, que produjeron datos de categorización de grupos relacionados con la RI (515), por tanto marcadores precoces de RI, y como el índice TyG podría ayudar a adaptar y guiar el tratamiento del paciente con obesidad y alteraciones en la sensibilidad a la glucosa.

El estudio transversal NHANES (N= 6247) concluyó que cuatro de cada diez adultos con peso normal padecían RI, siendo éste factor de riesgo cardiometabólico independiente, sugiriendo la necesidad de cribar la RI de forma independiente al IMC que presente el paciente (516). El estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP), fue un ensayo clínico doble

ciego randomizado a tres brazos (control, intervención sobre el estilo de vida, pérdida de peso del 7% y ejercicio), y tratamiento con metformina, con un seguimiento medio de 2,8 años a pacientes con obesidad y prediabetes (N=3234), en el que se observó que la intervención sobre el estilo de vida y el brazo de metformina, reducían un 58% y un 31% el riesgo de presentar diabetes, respectivamente, efecto en gran parte debido a la mejora de la sensibilidad periférica a la insulina (517). Por otra parte, *Clamp et al.* mostraron que una mayor sensibilidad a la insulina sostenida en el tiempo jugaba un papel clave en el mantenimiento del peso perdido (325). *Schenk et al.* demostró que la reducción en la movilización y absorción de ácidos grasos sistémicos después de la pérdida de peso juega un papel principal en los efectos de sensibilización a la insulina de una intervención para la pérdida de peso (518). La pérdida de peso se acompaña de una reducción de en torno el 40% en los niveles de lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, que también puede ayudar a explicar que la supresión en la movilización de ácidos grasos después de la pérdida de peso (519), con la consiguiente mejora en el estado de insulino resistencia estimada mediante el índice TyG.

Las vías proinflamatorias JNK (*c-Jun N-terminal Kinase*) e IKK-NFκB (*Inhibitor of nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cell (KB) kinase / Nuclear factor of KB*) en el músculo esquelético han sido propuestas como parte de la etiología de RI (518). La activación de estas vías está sobreactivada en el músculo esquelético de individuos obesos y en la DM2 (520). Los AGL activan las vías JNK e IKK-NFκB, y el aumento de la movilización de ácidos grasos y la obesidad parecen causar RI en el músculo esquelético, al menos, en parte, a través de la activación de estas vía (520). Esta ruta podría ser una de las vías responsables por la cual los participantes con mayores niveles TyG, resulten en una mayor pérdida de peso, que secundariamente, se acompaña de la reducción correspondiente a la movilización de ácidos grasos y la mejora en la sensibilidad a la insulina, que estuvieron acompañadas por una p-JNK (*p-Jun N-terminal Kinase*) reducida y una mayor abundancia de IκB-β (*Inhibitor of KB subtype β*), es decir, una menor activación de la vía IKK-NFκB (518).

Otros factores que afectan a la eficacia terapéutica de la pérdida de peso y mejora cardiometabólica (1) son la predisposición genética (521), características fenotípicas (385), la adherencia a la intervención dietética o programas de actividad física y la terapia

farmacológica concurrente (1,9,522), que debe ser siempre considerada desde la perspectiva de una medicina personalizada de precisión.

En todo caso, las evidencias emergentes sugieren la necesidad de un enfoque individualizado adaptado a cada paciente, así como la búsqueda de marcadores pronósticos de respuesta rápidos y eficientes para prescribir tratamientos personalizados y definir políticas de salud pública de precisión (418,523), donde el índice TyG puede representar un hito de gran interés en diferentes escenarios médicos por su relación con la RI.

En síntesis, el índice TyG es un buen marcador de pérdida de peso y grasa tras una intervención con una dieta hipocalórica en una población con obesidad.

4. Sensibilidad del índice triglicérido-glucosa a cambios en peso corporal, dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación ponderal después de la pérdida de peso inducida por una dieta baja en calorías (LCD).

El grupo de trabajo BEST avalado por la FDA define biomarcador como un valor o característica definida que mide o indica un proceso biológico normal, patológico o de respuesta a una exposición o intervención (395). Entre las cualidades que caracterizan un buen biomarcador destacan la especificidad y el valor predictivo, es decir que, que esté estrechamente relacionado con la enfermedad o condición que estima (524), así como la exactitud, precisión, alta sensibilidad y baja variabilidad interindividual (525). La sensibilidad de un biomarcador indica la capacidad de detectar adecuadamente la presencia de una enfermedad o condición médica que un paciente padece (526).

Nuestros resultados revelaron que el índice TyG (un marcador subrogado de RI) es sensible a las modificaciones de la composición corporal tras una intervención con dieta hipocalórica (LCD). Varios ensayos nutricionales sobre el tratamiento de la obesidad y las comorbilidades que la acompañan, como la DM2, HGNA y ECV, se han centrado principalmente en la pérdida de peso a través de intervenciones médico-nutricionales de restricción calórica (12). En cambio, los beneficios secundarios a los mecanismos fisiopatológicos relacionados específicos (incluida la RI) se consideran con menos frecuencia (12,527). El índice TyG ha demostrado ser un buen biomarcador o marcador subrogado de RI (124). De hecho, está estrechamente relacionado con múltiples condiciones patológicas secundariamente

relacionadas con la RI (528). En este contexto, *Lee et al.* analizaron un total de 5354 asiáticos no diabéticos de mediana edad para un seguimiento medio de 4,6 años para evaluar la incidencia de DM2, concluyendo que los participantes con el índice TyG que se encontraban en el cuartil más alto tenían hasta cuatro veces más riesgo de padecer DM2 (529). Por otra parte, *Sánchez-Íñigo et al.* en la cohorte VMCUN “*Vascular-Metabolic Clínica Universidad de Navarra*”, con un total de 3637 participantes con un seguimiento medio de 8,5 años, encontraron que niveles altos de índice TyG basales aumentaban dos veces el riesgo de tener el diagnóstico de HTA (126). Por otra parte, *Navarro-González et al.* también en la cohorte VMCUN de 4,820 pacientes, observaron un aumento progresivo del riesgo de diabetes en sujetos con niveles de índice TyG de 8,31 o más, teniendo hasta 6 veces más riesgo de desarrollar DM2 que aquellos que pertenecían al cuartil superior (530).

El índice TyG ha sido propuesto como superior al HOMA-IR en cuanto a la predicción diagnóstica del HGNA (455), así como en el diagnóstico y pronóstico del MetS (457,458). Otros estudios han señalado un posible papel del índice TyG relacionado como predictor temprano de desarrollo de accidente cerebrovascular (132), cardiopatía isquémica (133), o como marcador de progresión aterosclerosis (128,129). A día de hoy, el índice TyG se considera un indicador de riesgo independiente de calcificación coronaria (OR: 1,82, IC al 95%: 1,20-2,77) según los datos publicados en una población asiática (531). Un estudio con un total de 140 pacientes de origen indio con DM2 (532), demostró la estrecha relación del índice TyG con el control glucémico estimado mediante la HBA1c ($r=0,541$), el estado de insulino-resistencia estimado mediante HOMA-IR ($r=0,474$) (532). Otro estudio transversal abierto reclutó a 102 pacientes chinos con DM2 con un IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$, donde estimaron la relación entre la tasa de eliminación de glucosa (inversamente proporcional a la RI) estimada mediante la prueba del Clamp hiperinsulinémico-euglucémico, revelando un correlación negativa y significativa ($r = -0,418$; $p < 0,001$) con el índice TyG (533). De hecho, la RI característicamente se relaciona con estados de hiperglucemia e hiperinsulinismo secundarios al estado inflamatorio de bajo grado y al alto estrés oxidativo (528). Por ejemplo, *Dizhong et al.* mostraron una correlación positiva ($r=0,07$; $p < 0,001$) con los niveles basales de TyG (534). En este contexto *Massimino et al.* pusieron de manifiesto la capacidad del

índice TyG a la hora de predecir independientemente ($\beta = 0,191$, $p < 0,001$) el resultado de la prueba de TTOG en la primera hora (535), lo que apoya la idea de la utilidad que presenta este índice como biomarcador dentro del campo de la diabetología y la medicina personalizada.

Adicionalmente, dada la alta correlación del índice TyG con la circunferencia de la cintura (468) se ha propuesto una remodelación del índice como TyG-WC (por su siglas en inglés), aumentando así el rendimiento su poder del desarrollo DM2, DLP, HTA y MetS (413), al incorporar una característica antropométrica a una determinación bioquímica. Además, es conocida la estrecha relación entre el IMC y el índice TyG (536); concretamente, la relación TyG-IMC ha demostrado ser un buen predictor del riesgo la DM2 (125) y MetS (203), entre otros (469). Otra variante, es la realizada en un estudio de 5,996 adultos cataríes en el que añadieron la ratio de cintura altura al índice TyG, mostrando una AUC para la prediabetes en hombres AUC: 0,76, IC del 95 % (0,70–0,81) y mujeres AUC: 0,73, IC del 95 % (0,66–0,80), siendo significativamente mejor que el propio índice TyG a nivel individual (537).

Otros análisis ha revelado la estrecha correlación positiva entre el índice TyG y los niveles colesterol total ($r= 0,22$), y LDL-c ($r=0,25$), y la relación inversamente proporcional ($r=-0,46$) con los niveles de HDL-c (534). Es conocida la relación entre el índice TyG y los valores de PA, por ejemplo, un reciente metaanálisis ($N= 200,044$) mostró que en comparación con los sujetos con la categoría más baja de índice TyG, los sujetos con la categoría más alta de índice TyG presentaban un RR de 1,53 asociándose a un mayor riesgo de presentar HTA (538). Otros establecieron la correlación directa de la PAS ($r=0,21$) y PAD ($r=0,20$) con el índice TyG (534). En un estudio de cohortes retrospectivo ($N=3183$), los resultados evidenciaron que un aumento del índice TyG representó el 16,4 % de la asociación entre el aumento del IMC y riesgo de desarrollar HTA tras un seguimiento medio de 1,7 años (536).

Por tanto, las evidencias respaldan que el índice TyG es un marcador específico de RI, y nuestros hallazgos afianzan otras de las características de un buen biomarcador, al ser sensible a cambios de peso y grasa: De hecho, a igualdad de TyG basal por cada unidad de

reducción en el índice TyG, el paciente reducía un 2,26% más de peso. En este contexto, *Navas-Carretero et al.* en la cohorte PREVIEW demostraron que el índice TyG era sensible a cambios de peso secundario a la intervención dietética con actividad física (496). El ejercicio físico tiene efectos beneficiosos sobre la composición corporal y mejora la sensibilidad a la insulina a través de una mayor capacidad oxidativa y una reducción de los triglicéridos intramusculares que alteran la señalización de la insulina dentro de la célula (325).

Asimismo, se ha señalado el rendimiento predictivo del índice TyG como indicador de adiposidad en una población india (469), mientras que *Kerkadi et al.* demostraron que el índice TyG basal era capaz de predecir la distribución grasa y con ello el riesgo cardiometabólico a lo largo del tiempo (470). Una reducción del peso superior al 15 % mejora la sensibilidad a la insulina a pesar de la posible reganancia (325), proponiéndose el aumento de citoquinas antiinflamatorias como la adiponectina como el mecanismo fisiopatológico de este proceso subyacente (539).

La sensibilidad a cambios de peso y grasa del índice TyG le concede otra de las características de un buen biomarcador (374), además de los diferentes procesos biológicos que hace que esta sensibilidad a los cambios de composición corporal sea “*plausible*” biológicamente (528). El índice TyG presenta una buena eficiencia en la predicción y diagnóstico de patologías relacionadas con la RI en Europa (408), África (203), Asia (409,410), EE.UU. (411) y Suramérica (131,412), así como en diferentes intervalos de edad. Por ejemplo, un estudio retrospectivo en 403 niños mostró una asociación positiva entre el índice TyG y la adiposidad corporal (467). El hecho de que se mantenga la asociación entre el índice TyG en diferentes poblaciones y etnias, así como en participantes con diferente rango de etario, hace que el índice TyG pueda ser una buena apuesta a la hora de su implantación en la práctica clínica rutinaria. Además de ser simple a la interpretación, eficientemente económico, validado en diversas poblaciones y reproducible, posee una alta sensibilidad y especificidad al cambio de RI inducido por la pérdida de peso, lo que podría tener aplicaciones clínicas y epidemiológicas (467,468).

Los biomarcadores juegan un papel importante en la evaluación y pronóstico de enfermedades crónicas, así como en el desarrollo de la prescripción de tratamientos farmacológicos para estas condiciones (525). En efecto, los marcadores biológicos también pueden reflejar el proceso fisiopatológico de una enfermedad específica, predecir el pronóstico y guiar la toma de decisiones terapéuticas (540). Según los datos científicos actuales, es evidente que las personas que padecen sobrepeso u obesidad son un grupo heterogéneo, por lo que probablemente requieran tratamientos personalizados “*entallados a medida*” según las necesidades de cada paciente (541). Datos recientes avalan que un correcto fenotipado proporciona una mayor/mejor eficiencia del tratamiento médico-nutricional en los pacientes con sobrepeso u obesidad (385,389), lo que refuerza la idea de la necesidad de realizar una medicina más personalizada de precisión para el correcto manejo del paciente con exceso de peso (387). Recientemente se llevó a cabo un estudio piloto en el que a través del análisis de 57 SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) en una población con obesidad con indicación de cirugía bariátrica, donde fueron capaces de predecir aquellos pacientes que más se beneficiarían de una técnica quirúrgica u otra, con mayores pérdidas de peso e incluso consiguiendo la remisión de su DM2 (542).

La relación entre el exceso de peso y la DM2 está científicamente probada desde hace mucho tiempo (167–171). Clásicamente, para el control rutinario de la diabetes los clínicos se han basado en la medición de glicosilación de la hemoglobina (543), que refleja la concentración promedio de glucosa en la sangre durante los últimos 2 a 3 meses (vida media del hematíe) y ayuda a establecer el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes (544), así como orientar a establecer medidas de intensificación de control glucémico (545). Las guías ADA del 2023 recomiendan medición de la HBA1c en pacientes con diabetes cada tres meses (120). Estos criterios basados en la HBA1c se deben a que constituye un biomarcador sensible a los cambios en el control glucémico, además de estar estrechamente relacionado con el exceso de peso (546). Las guías actuales aconsejan la pérdida de peso (más de un 10%) en pacientes diabéticos con obesidad, para un mejor manejo de la homeostasis hidrogenada (547). De hecho, una mayor pérdida de peso reduce sustancialmente la HBA1c (548), y esta sensibilidad al cambio de peso permitiría desintificar del tratamiento terapéutica (545).

Actualmente, el control de glucosa en pacientes con diabetes ha demostrado reducir el número de complicaciones a largo plazo (120). Las nuevas tecnologías se basan en la monitorización continua de glucosa intersticial (MCGI), que a día de hoy es el patrón oro para el buen manejo de los pacientes con diabetes (549). Esta metodología ayuda a determinar en tiempo real los niveles de glucosa del paciente, ayudando al clínico a establecer medidas terapéuticas específicas y al paciente en el autocontrol de su patología (120). El término “*tiempo en rango*” o TIR (de sus siglas en inglés) es un reflejo del porcentaje de tiempo que la glucosa del paciente ha estado entre 70 y 180 mg/dl de los últimos 15 días (550), de hecho en la práctica clínica, los pacientes con MCGI el TIR está relegando a la determinación de HBA1c al ser mucho más preciso, sensible y eficiente (551). La reducción ponderal en los pacientes diabéticos con exceso de peso, hace que el TIR determinado mediante MCGI sea mayor (120), debido a los cambios secundarios en la mejora en la sensibilidad a la insulina y homeostasis hidrogenada (545,547). Actualmente se están validando modelos capaces de estimar la HBA1c basados en relojes inteligentes con una buena fiabilidad (539), lo cual abre la posibilidad de un futuro de monitorización de glucosa de una manera no invasiva, que podría ser un hito en el campo de la diabetología (543).

Para futuras investigaciones, la determinación de la RI en tiempo real podría ayudar con una mejor rentabilidad diagnóstico/terapéuticas en la personalización y correcta caracterización de los pacientes con obesidad. En este contexto, el índice HOMA-IR a día de hoy, sigue siendo en la actualidad el biomarcador para detectar la RI (115), que también es sensible a cambios de peso (325), aunque tiene un valor limitado en sujetos que reciben tratamiento con insulina o aquellos que no tienen células β funcionales (523). Para abordar esta limitación, se desarrolló el índice de TyG y se demostró que es superior al HOMA-IR para evaluar la RI en personas con y sin diabetes (124), ya que a pesar de ser un índice que estima la RI, no depende de los niveles de insulina para su determinación.

En definitiva, el índice TyG es fácil de calcular, tiene menos restricciones de tiempo y coste económico, además de ser un marcador específico de la RI, mostrando ser sensible a los cambios secundarios de la pérdida de peso y mejora cardiometabólica. Lo cual lo convierte

en un marcador valioso para estimar la RI en la población general. Esta aproximación podría resultar en un enfoque práctico y pragmático para la detección de cambios a nivel de la homeostasis hidrocarbonada a gran escala, especialmente en países en desarrollo.

5. Impacto de la proteína dietética e índice glucémico sobre la resistencia a la insulina estimada mediante el índice triglicérido-glucosa.

Los diferentes estudios de intervención nutricional respaldan que las dietas hipocalóricas tienen un efecto positivo en el exceso de adiposidad, así como en otras variables metabólicas relacionadas con la obesidad, como el estado de insulino-resistencia, que está asociado secundariamente al exceso de peso (420,490,492). No todos los pacientes con obesidad son idénticos, ya que existen factores genéticos, epigenéticos y metagenómico específicos (1,6) que hacen que cada paciente presente un fenotipo “*único*” (541), diversificando la respuesta terapéutica interindividual tras una correcta caracterización (385). Las estrategias terapéuticas habituales para la terapia de la obesidad consisten en recomendaciones médico-nutricionales centradas en un bajo contenido calórico y con una diferente distribución de macronutrientes, en combinación con ejercicio físico programado y/o TCC (493,494). Cada macronutriente representa unas características funcionales dentro del tratamiento médico-nutricional con implicaciones en el apetito y valor calórico (258,270).

La adherencia a la dieta es un factor importante que afecta a los cambios de peso en los sujetos obesos, en los que la flexibilidad metabólica también desempeña un papel (527,552) así como los mecanismos conductuales (393). En este contexto, se han ideado diferentes enfoques para contabilizar la restricción calórica, incluidos algunos basados en la medida del gasto energético (553). A pesar de las dificultades para la cuantificación del desequilibrio energético dadas las adaptaciones homeostáticas del metabolismo energético (527,554), la evaluación del peso y la composición corporal se ha utilizado como medida sustitutiva del equilibrio energético en sujetos con obesidad (446). Nuestros resultados muestran que los cambios en la ingesta de energía evaluados por los cambios en la composición corporal como marcador “*proxy*” pueden ser un factor que explique en parte los resultados actuales de la pérdida de peso, así como el apetito autodescrito y las preferencias alimentarias relacionadas con el índice glucémico y la distribución de macronutrientes (555).

En este sentido, se ha prestado mucha atención al papel del índice glucémico y la fibra en el tratamiento de la obesidad y la ECV, pero también se dispone de información sobre el efecto de la ingesta de proteínas (279,556,557). La presente investigación se centró en examinar el efecto conjunto del índice glucémico y la ingesta de proteínas sobre el estado de sensibilidad a la insulina dentro del ensayo clínico DIOGenes (273,448,558). En este contexto, el índice TyG, un marcador compuesto por la glucosa y TG en ayunas, mostró ser un predictor útil y fiable de RI (124), DM2 (559) y ECV (560,561) en diversas poblaciones y etnias.

Los datos antropométricos/bioquímicos de referencia del presente estudio estaban en consonancia con los resultados de intervenciones nutricionales de restricción energética o dieta “*ad libitum*”, como es el estudio NUGENOB (44), con diferente contenido de grasa, aunque también existen otros que estudiaron la relación de ácidos grasos Omega-3/Omega-6 (562). El contenido proteico de la dieta fue examinado en el proyecto POUNDS LOST (420), mientras que otros analizaron el impacto de la calidad de la proteína en relación con la prevención y control metabólico de la DM2 (421). Por otro lado, el estudio nutricional CARMEN se centró en el efecto de una dieta con bajo contenido en grasas y alto en carbohidratos (simples y complejos), en la pérdida de peso en una población con exceso de peso (292). El estudio PREVIEW en pacientes prediabéticos (490), tuvo como objetivo el estudio de la influencia del contenido proteico e índice glucémico, en combinación con programas de actividad física (alta/moderada intensidad), sobre la incidencia de DM2. Otro fue el estudio LOOK AHEAD (305), que describió el beneficio cardiovascular al establecer cambios en el estilo de vida en una población de paciente con sobrepeso. El estudio PREDIMED-Plus (262) fue un ensayo aleatorizado doble ciego y multicéntrico de intervención donde se estudió el impacto de la dieta mediterránea programas de actividad física junto con apoyo conductual en pacientes con MetS (alto riesgo cardiovascular), donde se observó una pérdida de -3,2 kg frente a 0,7 kg en el grupo control ($p < 0,001$), tras un seguimiento de 12 meses.

Una pérdida de peso mayor o igual al 8% del peso basal correspondiente a la primera intervención con LCD ocasiona mejoras a nivel de metabolismo hidrocarbonado y lipídico (489). Esto se podría explicar por la capacidad antiinflamatoria que presenta la restricción calórica (278), que secundariamente produce mejoras en la RI (448). Este resultado podría

explicar que aquellos participantes con mayor cambio en el índice TyG correspondiente al periodo 1 presenten un mejor mantenimiento del peso perdido (e incluso reducción) en el periodo 2 correspondiente a las 8 a 34 semanas de aleatorización dietética.

Curiosamente, en la intervención nutricional completa (período 3) y en la etapa de aleatorización de la dieta (período 2), los participantes tratados con la dieta HP/LGI redujeron más el IMC en comparación con los de la dieta LP/HGI. Además, la dieta HP/LGI se correlacionó positivamente con un mejor mantenimiento del IMC (incluso con una mayor reducción del IMC) en comparación con los otros tipos de dietas, mientras que la dieta LP/HGI mostró el peor mantenimiento del IMC (e incluso recuperación de peso). Los análisis actuales proporcionaron una evidencia de que un programa de control de peso basado en una LCD seguida de una distribución específica de macronutrientes en la dieta “*ad libitum*” con el objetivo de evitar la recuperación del peso perdido en paciente con obesidad, mostrando que la dieta HP/LGI presenta un mejor mantenimiento del peso y una reducción en la RI estimada mediante cambios en el índice TyG, teniendo que la intervención con LCD inicial puede tener un papel determinante. Considerando el contenido proteico de esta dieta en particular (25% de la ingesta energética total), estos hallazgos coincide con estudios anteriores, que objetivan una mayor pérdida de peso en pacientes que siguen una dieta alta en proteínas en comparación con una dieta baja en proteínas (278,563). Por ejemplo, una ingesta alta en proteínas mostró beneficios de pérdida de peso en el ensayo POUNDS LOST, aunque no se demostró que los carbohidratos influyeran en esta mejora (420). Algunos de estos resultados anteriores pueden atribuirse los efectos positivos de las dietas hiperproteicas en relación con la termogénesis inducida por los alimentos (218,278,279), una mayor saciedad en las comidas (277–279) y el aumento de la conservación de la masa magra que se considera “*metabólicamente activa*” (278), que en conjunto pueden contribuir a promover un balance energético negativo, induciendo así la pérdida de peso y la reducción de la grasa (279). Un reciente metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (564) reveló que una ingesta elevada de proteínas en la dieta (en comparación con un bajo contenido), puede inducir mejores efectos cardiometabólicos beneficiosos y específicos en pacientes con DM2, además de la una mayor pérdida de peso.

Además, la pérdida de peso inducida por las dietas hipocalóricas disminuye la percepción del apetito y la preferencia por alimentos ricos en grasas y carbohidratos en estudios previos realizados en el ensayo DIOGenes (555), lo que resulta interesante a la hora de interpretar los resultados actuales. Asimismo, las proteínas alimentarias se han asociado a mejoras en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (279,565), aunque se ha descrito que este efecto se produce tras la ingesta de alimentos con alto contenido en fibra y bajo índice glucémico, que inducen una disminución del apetito, regulando los niveles de glucemia (273,420). Por ejemplo, en un estudio analizó cómo la ingesta total de fibra afectaba a los niveles basales de glucosa, insulina e índice HOMA-IR, mostrando que un incremento de 12 g a 38 g en hombres y de 9,9 g a 25 g en mujeres, se asoció significativamente con disminuciones del - 44% de glucosa en ayunas, del - 28% de insulina en ayunas, y una mejora del índice HOMA-IR del -31% (566).

Los mecanismos a través de los cuales la fibra dietética regula la RI son complejos (500). La fibra dietética insoluble tiene una baja densidad energética y puede mejorar la saciedad postprandial (567). Aunque la fibra insoluble no se fermenta fácilmente en nuestro intestino, puede afectar la digestión y la absorción de las proteínas de la dieta, lo que posiblemente retrase la vía de señalización de mTOR (*Mechanistic target of rapamycin*)/S6K1 (*serine-kinase-6-1*) inducida por proteínas (566). Los ratones *knockout* para S6K1 están protegidos contra la RI inducida por la dieta (568). Por otro lado, la fibra soluble a través de su naturaleza viscosa forma sustancias similares a un gel en nuestro tracto gastrointestinal, que pueden atrapar los carbohidratos y los nutrientes para que no sean absorbidos de manera eficiente y retrasar el vaciamiento gástrico para reducir la respuesta glucémica posprandial (569). La viscosidad de la fibra también puede afectar a los ácidos biliares y el colesterol reduciendo la RI y la inflamación (570,571). Además, los estudios han sugerido que la fibra soluble fermenta en el tracto digestivo y puede mejorar la calidad de nuestro microbioma gastrointestinal, además de producir ácidos grasos de cadena corta que modulan el apetito y reducen la inflamación (572).

Los participantes con mayor RI se benefician más de una dieta de bajo índice glucémico, aparentemente debido a una menor demanda de insulina para metabolizar los carbohidratos de la dieta en el torrente circulatorio (573,574). Igualmente, las dietas con un contenido

moderadamente elevado de proteínas y un índice glucémico bajo podrían modular la ingesta de calorías (278). Ambos componentes de la dieta se han asociado con beneficios antiinflamatorios (447,448) como se aprecia en la disminución de las concentraciones de PCR, que puede estar indirectamente relacionada con la reducción de la grasa corporal y la mejora de la sensibilidad a la insulina (1,107).

En conjunto, estos resultados son congruentes con ensayos anteriores que asocian las dietas con contenido moderadamente alto en proteínas con mayor pérdida y mejor mantenimiento del peso perdido (evitando la recuperación de peso), así como con la reducción de los factores de riesgo cardiometabólico, incluyendo la presión arterial, los lípidos y la inflamación (278,448), asociada a un índice glucémico bajo (574,575).

Además, estudios previamente publicados asocian algunas relaciones del HOMA-IR con un mayor estado de insulino-resistencia (271,576). De hecho, un estudio paralelo que incluía la intervención de DIOGenes, en el que se analizaba la respuesta a la insulina, reportó una menor respuesta a la insulina en el grupo HP/LGI después de 60 y 90 minutos de TTOG al final de la intervención de 6 meses en comparación con los otros grupos dietéticos. (576). La fuente de proteínas puede ser clave para las respuestas de la insulina y el HOMA-IR. (271). Notablemente, los ajustes de regresión demostraron una asociación estadística entre ΔHOMA_2 y ΔTyG_2 para la dieta HP/LGI, en relación con el periodo 2 (8-34 semanas), reforzando así la idea del valor de utilidad de TyG como “*proxy*” de la insulino resistencia, mostrando además una mejora en este marcador tras seguir una dieta moderadamente alta en proteínas e hidratos de carbono con un índice glucémico bajo.

El TyG basal (TyG_1), el TyG después de dieta LCD (TyG_2) y las diferencias de TyG entre ambos puntos temporales (ΔTyG_1) tuvieron un buen valor predictivo en cuanto a la pérdida de IMC incluso después de ajustar por variables como el sexo, la edad, el centro, la ΔPeso_1 , el hábito tabáquico, el tiempo de actividad física y el consumo de alcohol. Sólo el ΔTyG_1 estuvo asociado con los cambios en el IMC, específicamente cuando se prescribió la dieta HP/LGI, por lo que se sugiere de nuevo que el índice TyG puede ser un buen biomarcador sustitutivo de la RI (8-10,59,60), ya que es conocido el beneficio del tipo y la calidad de las proteínas, así como del índice glucémico de la dieta. Las diferentes dietas de macronutrientes muestran puntos de inflexión a partir de los cuales se observa un efecto en la reducción de

peso. La dieta HP/LGI muestra mejoras en el perfil de reducción de peso y sensibilidad a la insulina (ΔTyG_2), al igual que la HP/HGI, aunque de forma menos pronunciadas. Por otro lado, la dieta LP/LGI comienza a mostrar cambios beneficiosos en el peso, incluso en ausencia de mejoras en la sensibilidad a la insulina, y la dieta LP/HGI muestra una ligera tendencia a la pérdida de peso solo en aquellos pacientes con cambios significativos en la resistencia a la insulina. Únicamente la dieta HP/LGI evidenció un cambio en el índice TyG estadísticamente significativo, mostrando que por cada unidad más de cambio de ΔTyG_2 , el cambio de peso (reducción) en este periodo aumentaba 7,622 kg. Estos resultados revelan que el índice TyG es sensible a la distribución de macronutrientes asignada, concretamente la dieta HP/LGI.

En este contexto, estos datos son coherentes con el hecho de que un mayor IMC está estrechamente relacionado con el aumento del RI (1,12) que mejora cuando se sigue una dieta rica en proteínas (278), ya que la reducción de la grasa corporal se asocia a menudo con una mejora de la sensibilidad a la insulina, como ahora se prueba con el índice TyG. Un reciente estudio de cohortes en población china (N=116.661), demostró la asociación causal entre el IMC-TyG y la DM2, centrándose en la utilidad de este índice, ya que es sencillo, económico y fiable en la práctica médica para proporcionar una detección precoz y establecer medidas preventivas tempranas (125), siendo de gran valor en el campo de la medicina personalizada y de precisión en el ámbito de la atención primaria.

Por otra parte, un mayor peso inicial predice un mejor manejo de la composición corporal en pacientes con obesidad, tras la prescripción de dietas hipocalóricas (558). Al comparar las dietas de alto y bajo índice glucémico, no se encontraron diferencias sustanciales en cuanto a la medición de TyG, a pesar de que algunos ensayos anteriores reconocen un papel beneficioso de los alimentos con fibra/bajo índice glucémico en el control de la RI, lo que permite argumentar que la composición general de macronutrientes, y no sólo los hidratos de carbono, desempeña un papel metabólico en el control de la RI (579–582). De hecho, las dietas con carbohidratos de bajo índice glucémico podrían ser singularmente beneficiosas en pacientes con DM2 (574,575). Estos pacientes con mayor RI se benefician más de una dieta de bajo índice glucémico debido a una menor demanda de insulina para eliminar la glucosa

circulante (573), dado que normalmente presentan un mayor deterioro de la función β pancreática y una alteración de la función de las células K intestinales (574,575).

Las diferencias interindividuales relativas a las intervenciones para reducir el peso dependen de los rasgos fenotípicos, de las interacciones de proteómicas/nutrigenéticas/nutrigenómicas y biomarcadores “*integrales*” (583). Los datos anteriores de la cohorte DIOGenes han puesto de manifiesto que las reservas iniciales de grasa pueden afectar los resultados de la pérdida de peso (584) y la lipemia postprandial (481), así como la adaptación metabólica (527). Nuestros resultados sugieren que algunas diferencias individuales en la respuesta a las dietas podrían atribuirse a diferentes fenotipos metabólicos/obesidad en la muestra actual, influidos por la insulino-resistencia, como se ha publicado en relación con el desarrollo de la prediabetes (585) o a la respuesta glucémica, teniendo en cuenta el fenotipo integrador, en el que el índice TyG podría contribuir a las prescripciones médico-nutricionales personalizadas de precisión (428).

6. Fortalezas y limitaciones del estudio.

Los resultados de la presente investigación son coherentes con los hallazgos de estudios previos, ya que la utilidad del índice TyG como marcador de resistencia a la insulina ha sido demostrada en diferentes poblaciones y etnias (203,408–411,451), lo cual refuerza y da solidez a los hallazgos del presente estudio, confirmado por recientes estudios como el de *De Cuevillas et al.*, donde observaron que existía una asociación significativa entre el TyG-WC y DM2, DLP, HTA y MetS (375), o el trabajo realizado por *Navas-Carretero et al.* en la cohorte PREVIEW, en el que demostraron que el índice TyG era sensible a cambios de peso secundario a un mayor gasto energético (496). Tras la revisión de la literatura científica actual, consideramos que este trabajo es el primer ensayo clínico aleatorizado que valora la probable utilidad del índice TyG como predictor de pérdida de peso; marcador de la composición corporal (adiposidad) y su sensibilidad basada en dietas con diferente distribución de macronutrientes.

El tamaño de la cohorte DIOGenes es otra de las fortalezas, así como el hecho de tratarse de un ensayo clínico paneuropeo, con un diseño controlado de alta calidad, siendo este tipo de estudios los de mayor evidencia científica y menor posibilidad de sesgo poseen, aumentando con ello la validez interna y externa del estudio, y reforzando las conclusiones obtenidas del

mismo, además, de comprender una estrategia multicéntrica con un tamaño de muestra considerable. Este tamaño poblacional hace posible la utilización de ajustes por posibles factores de confusión típicos, como la edad, el sexo, la actividad física, el patrón de ingesta alcohólica o el hábito tabáquico, obteniendo modelos predictivos robustos. Esta estrategia consigue evitar, al menos en cierta medida, la posibilidad de sesgos secundarios a otros factores residuales; otorgando con ello una mayor validez y fiabilidad de los resultados obtenidos. Otra de las fortalezas de este estudio es la utilización de protocolos estandarizados para la recogida de las determinaciones clínicas/antropométricas, siendo registrados de forma directa por personal sanitario formado, sin la utilización cuestionarios de autorreferencia.

Por otro lado, algunas limitaciones de este estudio incluyen el uso de un análisis “*per protocol*”, lo que lleva a la pérdida de cierto número de pacientes y, por lo tanto, de potencia estadística. La falta de cierta información relativa al diagnóstico de enfermedades crónicas y al uso de terapias centradas en el manejo de los lípidos y la glucemia, así como la información sobre el tratamiento médico rutinario, podría influir en los resultados. De hecho, no se pueden descartar completamente los errores estadísticos de tipo I y II, así como las interacciones genéticas (586), pero los resultados actuales son plausibles dentro de la literatura médica existente.

7. Corolario y perspectivas.

El índice TyG se muestra como una valiosa herramienta para valorar la resistencia a la insulina tanto en pacientes con peso normal, como en aquellos con exceso de peso, cuya eficiencia diagnóstica no sólo es debida su fácil utilización, análisis en laboratorios de rutina, sino también a su bajo coste económico y fácil interpretación. Este índice ha mostrado estar relacionado con varias patologías relacionadas con el exceso de peso como el la DM2, el HGNA/EHE o el MetS, entre otros, en diferentes geolocalizaciones y etnias. En este contexto, su utilización de manera rutinaria abre la puerta a un horizonte en el que a través de dos determinaciones bioquímicas sencillas (TG y glucosa), puede caracterizarse holísticamente al paciente con exceso de peso.

El fenotipado del paciente con obesidad es un concepto en constante crecimiento, centrado un único objetivo que es el dar lo mejor al paciente. Nuestros hallazgos podrían ser de utilidad

para proporcionar estrategias médico-nutricionales óptimas, personalizadas y de precisión, al paciente con exceso de peso, basándose en la RI inicial previa al tratamiento. Además, la aplicación de este índice como marcador sustituto de grasa corporal podrá ser de gran valor tanto en el mundo de la investigación, como en un mejor manejo y estratificación del paciente con exceso de adiposidad. Para futuros estudios, sería de gran interés el estudio de la implicación de ciertos polimorfismos en este índice, así como el establecimiento de puntos de cortes estandarizados para cada país, ya que podría ser un complemento e incluso un sustituto del actual IMC para la correcta clasificación metabólica de los pacientes con MetS.

Los avances recientes en ensayos bioquímicos de alto rendimiento han contribuido a la caracterización parcial de la fisiopatología de la obesidad, así como a la comprensión del papel que juegan los factores intrínsecos, ambientales y sus interacciones, en el desarrollo y progresión de esta misma. Estos datos han llevado al desarrollo de marcadores biológicos que se están incorporando o se incorporarán a las estrategias para desarrollar líneas personalizadas de tratamiento de la obesidad.

El presente estudio permite afirmar que el índice TyG es un buen marcador subrogado de resistencia a la insulina y buen discriminador del MetS, así como que existe una alta correlación con el porcentaje de grasa corporal de pacientes con sobrepeso u obesidad. La pérdida de peso y grasa inducida por una dieta hipocalórica puede ser predicha por el índice TyG. Además, este índice ha mostrado ser sensible a cambios inducidos por dietas con diferente distribución de macronutrientes, siendo la de alto contenido en proteínas y bajo índice glucémico la que mejora más la sensibilidad a la insulina.

La medicina de precisión presenta actualmente diversas iniciativas sin embargo, quedan todavía interrogantes por resolver antes de que la medicina de personalizada en la obesidad pueda convertirse en una práctica cotidiana basada en criterios omicos de precisión, considerando la resistencia a la insulina, estimada mediante el índice TyG, como un elemento para mejorar el diagnóstico, pronóstico y seguimiento terapéutico en la medicina personalizada y nutrición de precisión, en el contexto de la obesidad y comorbilidades asociadas.

CONCLUSIONES.

El conjunto de investigaciones relacionadas con el presente trabajo “*El Índice Triglicéridos-Glucosa: Marcador de Insulino-Resistencia, Adiposidad y Predictor Metabólico-Prandial en Programas Dietéticos de Control del Peso.*” ha conseguido alcanzar las siguientes conclusiones:

1. El índice triglicérido-glucosa (TyG) ha resultado ser un buen marcador subrogado de resistencia a la insulina en pacientes con exceso de peso, caracterizándose por ser una determinación bioquímica de fácil interpretación, fiable, económica y útil en la práctica clínica.
2. El índice TyG ha mostrado ser superior al índice HOMA-IR en cuanto al diagnóstico de MetS en la población DIOGenes, presentado una capacidad discriminativa del 84% del primero frente al 70% del segundo, respectivamente.
3. La composición corporal puede ser estimada en base al índice TyG por su estrecha relación con el contenido de grasa (expresada en kilogramos), de modo que por cada unidad más de TyG basal los pacientes presentaban un aumento de grasa corporal de 7,6 kg.
4. El índice TyG se ha caracterizado por presentar un buen potencial como predictor pronóstico de respuesta a la pérdida de peso en la población DIOGenes, de modo que los participantes perderían hasta 0,8 kg de peso por cada unidad adicional de TyG basal.
5. Un índice TyG persistentemente alto tras la intervención con una dieta baja en calorías, estuvo asociado una mayor resistencia a la pérdida de grasa, es decir, por cada unidad adicional de TyG tras LCD los participantes perdían hasta 1,4 kg menos de grasa.
6. El índice TyG es sensible a cambios de peso inducidos por distintas dietas con diferente composición de macronutrientes, siendo de utilidad en el seguimiento terapéutico de los pacientes con obesidad, en relación con la resistencia a la insulina.

7. Una dieta moderadamente alta en proteínas y bajo índice glucémico, no sólo ayuda a evitar la recuperación de peso perdido tras de una dieta baja en calorías, sino que también mejora la sensibilidad a la insulina a medio plazo evaluada mediante los cambios en el índice TyG.

8. El índice TyG puede ayudar rutinariamente a establecer estrategias de nutrición/medicina personalizada de precisión para el diagnóstico, pronóstico, manejo de la obesidad y la mejora cardiometabólica, en relación con la sensibilidad a diferentes tipos de dietas, siendo de utilidad en la práctica de la medicina personalizada de precisión, por su relación con la resistencia a la insulina, la composición corporal y de la pérdida de peso.

REFERENCIAS.

1. González-Muniesa P, Martínez-González M-A, Hu FB, Després J-P, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Dec 15;3(1):17034.
2. Obesity [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
3. Afshin A, Forouzanfar M, Reitsma M, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):13–27.
4. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Dec 1;6(12):944–53.
5. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. Position statement of the SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. *Rev Clínica Española (English Ed.)* 2015 Dec 1;215(9):505–14.
6. Navarro-González D. El Índice Triglicéridos-Glucosa como predictor de Diabetes tipo 2 y su relación con el Estado Metabólico y la Obesidad. *Clínica Universidad de Navarra*; 2016.
7. Pérez Arellano JL. Manual de patología general, “Fisiopatología del metabolismo.” 7ª ed. Elsevier Masson, D.L.2013.; 2013. 520–558 p.
8. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J*

Hepatol. 2023 Jun;

9. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):254–66.
10. Porth CM. Alterations in Nutritional Status. In: Porth CM, C. Grossman S, editors. *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. NINTH EDIT. 2014. p. 1224–63.
11. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 2021 Aug 1;13(8).
12. Xihua L, Hong L. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12.
13. Rozman Borstnar C CF. Farreras Rozman *Medicina interna*. “Metabolismo y nutrición.” 18^a ed. Elsevier; 2016. 1752–1905 p.
14. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Bailey KR, Collazo-Clavell ML, et al. Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun;32(6):959.
15. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012 Mar 1;23(2):124–8.
16. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2430–40.

17. Wilkinson KH, Helm M, Lak K, Higgins RM, Gould JC, Kindel TL. The Risk of Post-operative Complications in Super-Super Obesity Compared to Super Obesity in Accredited Bariatric Surgery Centers. *Obes Surg*. 2019 Sep 15;29(9):2964–71.
18. Obesity in Adults [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/obesity-in-adults#GUID-6658DF2B-1D29-4C96-8D39-6FBB907D40A6__ANC_2088416156
19. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk-a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Oct 1;45(10):2141–55.
20. Correa-Rodríguez M, González-Ruiz K, Rincón-Pabón D, Izquierdo M, García-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, et al. Normal-Weight Obesity Is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Young Adults. *Nutrients*. 2020 Apr 1;12(4).
21. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71–82.
22. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet (London, England)*. 2016 Aug 20;388(10046):776–86.
23. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*.

- 2016 Apr 1;91(4):443–55.
24. Nishida C, Barba C, Cavalli-Sforza T, Cutter J, Deurenberg P, Darnton-Hill I, et al. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157–63.
 25. Stanford FC, Lee M, Hur C. Race, Ethnicity, Sex, and Obesity: Is It Time to Personalize the Scale? *Mayo Clin Proc*. 2019 Feb 1;94(2):362–3.
 26. Kushner RF, Ryan DH. Assessment and lifestyle management of patients with obesity: Clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014 Sep 3;312(9):943–52.
 27. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020 Jan 1;151(1):11.
 28. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J Med Res*. 2018 Nov 1;148(5):648.
 29. Brajkovich IE, Aschner P, Taboada L, Camperos P, Gómez-Pérez R, Aure G, et al. Consenso ALAD. Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Alad*. 2019 Jul 22;9(91).
 30. Como utilizar el plicómetro para medir tu grasa corporal - bulevip.com [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://bulevip.com/blog/como-utilizar-el-plicometro-para-medir-tu-grasa-corporal/>
 31. Portao J, Bescós R, Irurtia A, Cacciatori E, Vallejo L, Bescós R. Valoración de la

grasa corporal en jóvenes físicamente activos: antropometría vs bioimpedancia

ASSESSMENT OF BODY FAT IN PHYSICALLY ACTIVE YOUNG PEOPLE:
ANTHROPOMETRY VS BIOIMPEDANCE.

32. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep;64(3 Suppl).
33. Castizo-Olier J, Irurtia A, Jemni M, Carrasco-Marginet M, Fernández-García R, Rodríguez FA. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in sport and exercise: Systematic review and future perspectives. *PLoS One.* 2018 Jun 1;13(6).
34. Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clin Nutr.* 2021 Sep 1;40(9):5238–48.
35. Llames L, Baldomero V, Iglesias ML, Rodota LP. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica: estado nutricional y valor pronóstico. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):286–95.
36. Heyward VH. WDR. Applied body composition assessment. 2nd ed. Heyward VH. WDR, editor. *Human Kinetics*; 2004. 1–268 p.
37. Fields DA, Wilson GD, Gladden LB, Hunter GR, Pascoe DD, Goran MI. Comparison of the BOD POD with the four-compartment model in adult females. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(9):1605–10.
38. Pérez Miguel sanz MJ, Cabrera Parra W, Varela Moreiras G, Garaulet M. Regional distribution of the body fat: use of image techniques as tools for nutritional

- diagnosis. *Nutr Hosp.* 2010;25(2):207–23.
39. Almeida JMG, García CG, Aguilar IMV, Castañeda VB, Guerrero DB. Morphofunctional assessment of patient´s nutritional status: a global approach. *Nutr Hosp.* 2021;38(3):592–600.
40. Cuatrecasas G, de Cabo F, Coves MJ, Patrascioiu I, Aguilar G, March S, et al. Ultrasound measures of abdominal fat layers correlate with metabolic syndrome features in patients with obesity. *Obes Sci Pract.* 2020 Dec 1;6(6):660.
41. Hamagawa K, Matsumura Y, Kubo T, Hayato K, Okawa M, Tanioka K, et al. Abdominal visceral fat thickness measured by ultrasonography predicts the presence and severity of coronary artery disease. *Ultrasound Med Biol.* 2010 Nov;36(11):1769–75.
42. MacDonald AJ, Greig CA, Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011 Dec;5(4):342–9.
43. Lu Y, Li N, Kamishima T, Jia P, Zhou D, Hind K, et al. Visceral Obesity and Lipid Profiles in Chinese Adults with Normal and High Body Mass Index. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2022 Oct 1;12(10).
44. Verdich C, Barbe P, Petersen M, Grau K, Ward L, Macdonald I, et al. Changes in body composition during weight loss in obese subjects in the NUGENOB study: Comparison of bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Diabetes Metab.* 2011 Jun;37(3):222–9.
45. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al.

- Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):605–13.
46. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS, Goldstone AP, Doré CJ, McCarthy JP, et al. The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jan;20(1):76–87.
 47. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*. 2008 Jul;9(4):312–25.
 48. Heymsfield SB, Gonzalez MCC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev*. 2014;15(4):310–21.
 49. Hall JE, Da Silva AA, Do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010 Jun 4;285(23):17271–6.
 50. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Sironi AM, Natali A, Muscelli E, et al. beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3(SUPPL. 3).
 51. Shen W, Wang ZM, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*. 2003;11(1):5–16.
 52. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting

- the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;309(8):E691–714.
53. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014 Jul 1;19(1):25–37.
 54. Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab.* 2013 May 7;17(5):644–56.
 55. Schirinzi V, Poli C, Berteotti C, Leone A. Browning of Adipocytes: A Potential Therapeutic Approach to Obesity. *Nutrients.* 2023 May 8;15(9):2229.
 56. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):105–9.
 57. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 May 21;396(1):101–4.
 58. Arner P, Andersson DP, Thörne A, Wirén M, Hoffstedt J, Näslund E, et al. Variations in the size of the major omentum are primarily determined by fat cell number. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5).
 59. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther.* 2020 Dec 1;24(6):653–63.
 60. Heinonen S, Saarinen L, Naukkarinen J, Rodríguez A, Frühbeck G, Hakkarainen A, et al. Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in

- acquired obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Nov 13;38(11):1423–31.
61. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217.
 62. Yoo S. Dynamic Energy Balance and Obesity Prevention. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(4):203–12.
 63. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR, Williams OD, Popkin BM. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan 1;85(1):201–8.
 64. Obri A, Claret M. The role of epigenetics in hypothalamic energy balance control: implications for obesity. *Cell Stress*. 2019 Jul 1;3(7):208–20.
 65. Barbosa SS, Sousa LCM, de Oliveira Silva DF, Pimentel JB, Evangelista KCM de S, Lyra C de O, et al. A Systematic Review on Processed/Ultra-Processed Foods and Arterial Hypertension in Adults and Older People. *Nutrients*. 2022 Mar 1;14(6).
 66. Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Gea A, Mendonça R de D, Lahortiga-Ramos F, et al. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur J Nutr*. 2020 Apr 1;59(3):1093–103.
 67. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NRC, Johnston BC. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children’s dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*.

2016 Oct 1;17(10):945–59.

68. Willett WC, Leibel RL. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am J Med.* 2002 Dec 30;113 Suppl 9B(9 SUPPL. 2):47–59.
69. Trivedi T, Liu J, Probst J, Merchant A, Jones S, Martin AB. Obesity and obesity-related behaviors among rural and urban adults in the USA. *Rural Remote Health.* 2015;15(4).
70. Fitzgerald MP, Hennigan K, O’Gorman CS, McCarron L. Obesity, diet and lifestyle in 9-year-old children with parentally reported chronic diseases: findings from the Growing Up in Ireland longitudinal child cohort study. *Ir J Med Sci.* 2019 Feb 1;188(1):29–34.
71. Romero-Ibarguengoitia ME, Vadillo-Ortega F, Caballero AE, Ibarra-González I, Herrera-Rosas A, Serratos-Canales MF, et al. Family history and obesity in youth, their effect on acylcarnitine/aminoacids metabolomics and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Structural equation modeling approach. *PLoS One.* 2018 Feb 1;13(2).
72. Corica D, Aversa T, Valenzise M, Messina MF, Alibrandi A, De Luca F, et al. Does Family History of Obesity, Cardiovascular, and Metabolic Diseases Influence Onset and Severity of Childhood Obesity? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 May 2;9(MAY).
73. Ben Slama F, Achour A, Belhadj O, Hsairi M, Oueslati M, Achour N. Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia). *Tunis Med.* 2002 Sep;80(9):542–7.

74. Dhana K, Haines J, Liu G, Zhang C, Wang X, Field AE, et al. Association between maternal adherence to healthy lifestyle practices and risk of obesity in offspring: results from two prospective cohort studies of mother-child pairs in the United States. *BMJ*. 2018 Jul 4;362:k2486.
75. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021 Sep 1;136.
76. Beets MW, Wallner M, Beighle A. Defining standards and policies for promoting physical activity in afterschool programs. *J Sch Health*. 2010 Aug;80(8):411–7.
77. Boissonnault WG, White DM, Carney S, Malin B, Smith W. Diagnostic and procedural imaging curricula in physical therapist professional degree programs. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44(8):579–86.
78. Salam RA, Padhani ZA, Das JK, Shaikh AY, Hoodbhoy Z, Jeelani SM, et al. Effects of Lifestyle Modification Interventions to Prevent and Manage Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Aug 1;12(8):1–23.
79. Wu Y, Duan H, Tian X, Xu C, Wang W, Jiang W, et al. Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis. *Front Genet*. 2018 May 16;9(MAY).
80. Kasuga M. Genetic factor for diabetes and obesity. *Nihon Rinsho*. 2010;68(8):359–63.

81. Srinivasan S, Chen L, Todd J, Divers J, Gidding S, Chernausek S, et al. The First Genome-Wide Association Study for Type 2 Diabetes in Youth: The Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes*. 2021 Apr 1;70(4):996–1005.
82. Chen J, Sun M, Adeyemo A, Pirie F, Carstensen T, Pomilla C, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in Africa. *Diabetologia*. 2019 Jul 1;62(7):1204–11.
83. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Zulet MA, Santos JL, Martinez JA, et al. Associations between olfactory pathway gene methylation marks, obesity features and dietary intakes. *Genes Nutr*. 2019 Apr 25;14(1).
84. Thaker V. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017;28(2):379–405.
85. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016 Jun 1;9(3):158–73.
86. Koochakpour G, Esfandiar Z, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Sedaghati-Khayat B, et al. Evaluating the interaction of common FTO genetic variants, added sugar, and trans-fatty acid intakes in altering obesity phenotypes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 May 1;29(5):474–80.
87. Czajkowski P, Adamska-Patruno E, Bauer W, Fiedorczuk J, Krasowska U, Moroz M, et al. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake. *Nutrients*. 2020 Nov

1;12(11):1–25.

88. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl(3S):245–54.
89. Sherwood WB, Bion V, Lockett GA, Ziyab AH, Soto-Ramírez N, Mukherjee N, et al. Duration of breastfeeding is associated with leptin (LEP) DNA methylation profiles and BMI in 10-year-old children. *Clin Epigenetics.* 2019 Aug 29;11(1).
90. Zhang Q, Ramlee MK, Brunmeir R, Villanueva CJ, Halperin D, Xu F. Dynamic and distinct histone modifications modulate the expression of key adipogenesis regulatory genes. *Cell Cycle.* 2012 Dec 1;11(23):4310–22.
91. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet.* 2012 Apr;13(4):271–82.
92. Blom DJ, Marais AD, Moodley R, van der Merwe N, van Tonder A, Raal FJ. RNA-based therapy in the management of lipid disorders: a review. *Lipids Health Dis.* 2022 Dec 23;21(1):41.
93. Rosen ED, Kaestner KH, Natarajan R, Patti ME, Sallari R, Sander M, et al. Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes.* 2018 Oct 1;67(10):1923–31.
94. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016 Jan 1;140:151–84.
95. Fernández LP, Deleyto-Seldas N, Colmenarejo G, Sanz A, Wagner S, Plata-Gómez

- AB, et al. Folliculin-interacting protein FNIP2 impacts on overweight and obesity through a polymorphism in a conserved 3' untranslated region. *Genome Biol.* 2022 Dec 1;23(1).
96. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(Suppl 1):S17.
97. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019 Mar 1;92:121–35.
98. Cuevas-Sierra A, Romo-Hualde A, Aranaz P, Goni L, Cuervo M, Martínez JA, et al. Diet- and sex-related changes of gut microbiota composition and functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *Eur J Nutr.* 2021 Feb 16;
99. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585–8.
100. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Oct;17(10):1906–15.
101. Thiennimitr P, Yasom S, Tunapong W, Chunchai T, Wanchai K, Pongchaidecha A, et al. *Lactobacillus paracasei* HII01, xylooligosaccharides, and synbiotics reduce gut disturbance in obese rats. *Nutrition.* 2018 Oct 1;54:40–7.
102. Huazano-García A, Shin H, López MG. Modulation of Gut Microbiota of Overweight Mice by Agavins and Their Association with Body Weight Loss.

- Nutrients. 2017 Sep 1;9(9).
103. van Zanten GC, Knudsen A, Röytiö H, Forssten S, Lawther M, Blennow A, et al. The effect of selected synbiotics on microbial composition and short-chain fatty acid production in a model system of the human colon. *PLoS One*. 2012 Oct 17;7(10).
 104. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2013 Oct;1(2):152–62.
 105. Grossman S, Porth M C. *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States* - Sheila Grossman. Ninth.
 106. Pastrana Delgado J, García de Casasola Sánchez G. *Fisiopatología y patología general básicas para ciencias de la salud*. 2013.
 107. Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *Journal of the cardiometabolic syndrome*. 2006;1(3):107–96.
 108. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(3):45–63.
 109. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 1;12(5).
 110. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Oct 1;19(10):654–72.
 111. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, et al. Metabolic

Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 1;23(2).

112. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 Suppl 3(SUPPL. 3):14–23.
113. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999 Jun;48(6):1270–4.
114. Hu FB, Stampfer MJ. Insulin resistance and hypertension: the chicken-egg question revisited. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1678–80.
115. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of Insulin Resistance, Plasma Glucose Level, and Serum Insulin Level With Hypertension in a Population With Different Stages of Impaired Glucose Metabolism. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 9;9(7).
116. Bautista FP, Jasul G, Dampil OA. Insulin Resistance and β -Cell Function of Lean versus Overweight or Obese Filipino Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2019 Nov 1;34(2):164–70.
117. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1).
118. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr 1;27(2):179–93.

119. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity*. 2022 Aug 27;30(8):1549–63.
120. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S97–110.
121. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
122. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pikilidou MI, Stafilas PC, Kanaki A, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley’s indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2007 219. 2007 Apr 19;21(9):709–16.
123. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Dec 1;6(4):299–304.
124. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul 1;95(7):3347–51.
125. Wang X, Liu J, Cheng Z, Zhong Y, Chen X, Song W. Triglyceride glucose-body mass index and the risk of diabetes: a general population-based cohort study. *Lipids*

Heal Dis 2021 201. 2021 Sep 6;20(1):1–10.

126. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. *J Hypertens*. 2016 Jul;34(7):1257–65.
127. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):560–3.
128. Kaparos G, Rizos D, Augoulea A, Kazani MV, Alexandrou A, Armeni E, et al. The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women. *Heart Lung Circ*. 2017;27(6):716–24.
129. Lambrinoudaki I, Kazani MV, Armeni E, Georgiopoulos G, Tampakis K, Rizos D, et al. The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women. *Heart Lung Circ*. 2018 Jun;27(6):716–24.
130. Yu X, Wang L, Zhang W, Ming J, Jia A, Xu S, et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *J Diabetes Investig*. 2019 Jul 12;10(4):1050–8.
131. Ferreira JRS, Zandonade E, de Paula Alves Bezerra OM, Salaroli LB. Cutoff point of TyG index for metabolic syndrome in Brazilian farmers. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 24;65(6):704–12.
132. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and

- obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Int J Stroke*. 2017 Feb 22;12(2):187–91.
133. Jin JL, Cao YX, Wu LG, You XD, Guo YL, Wu NQ, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6137–46.
134. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan;36(1):14–20.
135. Segula D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. *Malawi Med J*. 2014;26(1):20.
136. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2015 Sep 29;14(1).
137. Hernández-Reyes A, Vidal Á, Moreno-Ortega A, Cámara-Martos F, Moreno-Rojas R. Waist Circumference as a Preventive Tool of Atherogenic Dyslipidemia and Obesity-Associated Cardiovascular Risk in Young Adults Males: A Cross-Sectional Pilot Study. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020 Dec 1;10(12).
138. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Mar 1;23(3):512–8.
139. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research*. 2021 Jan 1;70(1):29–49.

140. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019 Mar 1;92:121–35.
141. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017 Feb 8;542(7640):177–85.
142. Lake JE, Stanley TL, Apovian CM, Bhasin S, Brown TT, Capeau J, et al. Practical Review of Recognition and Management of Obesity and Lipohypertrophy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(10):1422–9.
143. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459–72.
144. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021 Apr 22;592(7855):524–33.
145. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Dec 1;5(1).
146. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):535–46.
147. Metrics Evaluation Institute for Health (IHME). Global Burden of Disease Compare | IHME Viz Hub [Internet]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd->

compare/

148. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*. 2007 Oct;116(13):1488–96.
149. Heymsfield SB, Hu HH, Shen W, Carmichael O. Emerging Technologies and their Applications in Lipid Compartment Measurement. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Dec 1;26(12):688–98.
150. De A, Duseja A. Natural History of Simple Steatosis or Nonalcoholic Fatty Liver. *J Clin Exp Hepatol*. 2020 May 1;10(3):255–62.
151. Alshamsan B, Suleman K, Agha N, Abdelgawad MI, Alzahrani MJ, Elhassan T, et al. Association Between Obesity and Clinicopathological Profile of Patients with Newly Diagnosed Non-Metastatic Breast Cancer in Saudi Arabia. *Int J Womens Health*. 2022 Mar;14:373–84.
152. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Oct;1831(10):1533–41.
153. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4270–6.
154. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and Cancer Mechanisms: Cancer Metabolism. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4277–83.

155. Samman E, Mkuu R, Zhang X, Scummings S, Burdine J. Body Mass Index and Breast and Cervical Cancer Screening. *Women's Heal reports* (New Rochelle, NY). 2022 May 1;3(1):508–14.
156. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1063–72.
157. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;2006(4).
158. Škurla M, Rybář R. Obesity and reduced fertility of men. *Ces Gynecol.* 2018;83(3):212–7.
159. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020 May 1;35.
160. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar 1;502:214–21.
161. Mintziori G, Nigdelis MP, Mathew H, Mousiolis A, Goulis DG, Mantzoros CS. The effect of excess body fat on female and male reproduction. *Metabolism.* 2020 Jun 1;107.
162. Shipman AR, Millington GWM. Obesity and the skin. *Br J Dermatol.* 2011 Oct;165(4):743–50.
163. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J*

- Am Acad Dermatol. 2019 Nov 1;81(5):1037–57.
164. Das A, Datta D, Kassir M, Wollina U, Galadari H, Lotti T, et al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Aug 1;19(8):1857–65.
 165. Chaves Filho AJM, Lima CNC, Vasconcelos SMM, de Lucena DF, Maes M, Macedo D. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jan 3;80(Pt C):234–49.
 166. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017 Jan;11(1):1–10.
 167. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
 168. Schulz MC, Sargis RM. Inappropriately sweet: Environmental endocrine-disrupting chemicals and the diabetes pandemic. *Adv Pharmacol*. 2021 Jan 1;92:419–56.
 169. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: Molecular aspects and role of chemicals. *Environ Health Prev Med*. 2013 May;18(3):185–97.
 170. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep 1;50(3):337–55.
 171. Mattei J, Malik V, Wedick NM, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, et al. Reducing the global burden of type 2 diabetes by improving the quality of staple foods: The Global Nutrition and Epidemiologic Transition Initiative. *Global Health*. 2015 Jun 4;11(1).

172. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1047–53.
173. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790–7.
174. Yu H jie, Ho M, Liu X, Yang J, Chau PH, Fong DYT. Association of weight status and the risks of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Obes*. 2022;
175. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertensionThe Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
176. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Fang T, Aberdein N, de Lara Rodriguez CEP, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep*. 2016 Jul 1;18(7).
177. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867–72.
178. von Jeinsen B, Vasan RS, McManus DD, Mitchell GF, Cheng S, Xanthakis V. Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular

remodeling: Findings from the community-based Framingham Heart Study. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12).

179. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the “normal” weight range. *JAMA*. 1995 Feb 8;273(6):461–5.
180. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Smith GD, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med*. 2012 May;9(5).
181. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2028–37.
182. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar 1;46(3).
183. DeVallance E, Fournier SB, Donley DA, Bonner DE, Lee K, Frisbee JC, et al. Is obesity predictive of cardiovascular dysfunction independent of cardiovascular risk factors? *Int J Obes (Lond)*. 2015 Feb 11;39(2):244–53.
184. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul 1;73(1):202–9.
185. Kabarra K, Golabi P, Younossi ZM. Nonalcoholic steatohepatitis: global impact and clinical consequences. *Endocr Connect*. 2021 Oct 1;10(10):R240.

186. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):73–84.
187. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May 1;61(5):1547–54.
188. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 151. 2017 Sep 20;15(1):11–20.
189. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022 Mar 30;31(1):17–27.
190. Zhang S, Du T, Zhang J, Lu H, Lin X, Xie J, et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017 Jan 19;16(1).
191. Amzolini AM, Fortofoiu MC, Abu-Alhija AB, Vladu IM, Clenciu D, Mitrea A, et al. Triglyceride and glucose index: a useful tool for non-alcoholic liver disease assessed by liver biopsy in patients with metabolic syndrome? *Rom J Morphol Embryol*. 2021 Apr 1;62(2):475–80.
192. Lin IT, Lee MY, Wang CW, Wu DW, Chen SC. Gender Differences in the Relationships among Metabolic Syndrome and Various Obesity-Related Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Taiwanese Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1;18(3):1–13.

193. da Silva RG, de Miranda MLQ, de Araújo Caldeira Brant PE, Schulz PO, de Fátima Araujo Nascimento M, Schmillevitch J, et al. Acoustic radiation force impulse elastography and liver fibrosis risk scores in severe obesity. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 24;65(6):730–8.
194. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018 Feb 1;68(2):305–15.
195. Alberti KGMM, 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; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct;120(16):1640–5.
196. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metab - Clin Exp.* 2021 Jun 1;119.
197. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683–9.
198. Álvarez-Arraño V, Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021 Oct 1;13(10).

199. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. 2018;
200. Wang B, Zhao Z, Liu S, Wang S, Chen Y, Xu Y, et al. Impact of diabetes on subclinical atherosclerosis and major cardiovascular events in individuals with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jul 1;177.
201. Ciavarella A, Gnocchi D, Custodero C, Lenato GM, Fiore G, Sabbà C, et al. Translational insight into prothrombotic state and hypercoagulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Thromb Res.* 2021 Feb 1;198:139–50.
202. Mirr M, Skrypnik D, Bogdański P, Owecki M. Newly proposed insulin resistance indexes called TyG-NC and TyG-NHtR show efficacy in diagnosing the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021 Dec 1;44(12):2831–43.
203. Raimi TH, Dele-Ojo BF, Dada SA, Fadare JO, Ajayi DD, Ajayi EA, et al. Triglyceride-Glucose Index and Related Parameters Predicted Metabolic Syndrome in Nigerians. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021 Mar 1;19(2):76–82.
204. Son DH, Lee HS, Lee YJ, Lee JH, Han JH. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Mar 1;32(3):596–604.
205. Khan SH, Sobia F, Niazi NK, Manzoor SM, Fazal N, Ahmad F. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr.* 2018 Dec 5;10(1):74.
206. Kinlen D, Cody D, O’Shea D. Complications of obesity. *QJM An Int J Med.* 2018 Jul 1;111(7):437–43.

207. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006 Jan 3;144(1):21–8.
208. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Sep 1;83(3):709–17.
209. Himbert C, Delphan M, Scherer D, Bowers LW, Hursting S, Ulrich CM. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link-a systematic review. *Cancer Prev Res.* 2017 Sep 1;10(9):494–506.
210. Gluba-Brzózka A, Rysz J, Ławiński J, Franczyk B. Renal Cell Cancer and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 1;23(6).
211. O’Sullivan J, Lysaght J, Donohoe CL, Reynolds J V. Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov 1;15(11):699–714.
212. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):36.
213. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England).* 2008;371(9612):569–78.
214. Jochem C, Wallmann-Sperlich B, Leitzmann MF. The Influence of Sedentary Behavior on Cancer Risk: Epidemiologic Evidence and Potential Molecular Mechanisms. *Curr Nutr Rep.* 2019 Sep 15;8(3):167–74.

215. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* 2021 Mar 1;15(3):790–800.
216. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev.* 2011;12(5).
217. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg.* 2015 Dec 25;25(7):1239–50.
218. Drummen M, Tischmann L, Gatta-Cherifi B, Adam T, Westerterp-Plantenga M. Dietary protein and energy balance in relation to obesity and co-morbidities. *Frontiers in Endocrinology.* 2018 Aug 6;9(AUG):443.
219. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):840–7.
220. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 7;18(18):9434.
221. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Sep;23(5):471–8.
222. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020 Apr 3;39(4):1039–47.
223. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link.

- Rheumatol Int. 2011 Nov 8;31(11):1403–8.
224. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005 Aug 2;143(3):199–211.
225. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol.* 2021 Mar 1;106(3):306–19.
226. Moazzami B, Chaichian S, Kasaeian A, Djalalinia S, Akhlaghdoust M, Eslami M, et al. Metabolic risk factors and risk of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Tan W, editor. *PLoS One.* 2020 Dec 15;15(12):e0243600.
227. Kapoor N, Jasper S, Kalra S. Ocular manifestations of Obesity: Beyond what meets the eye. *J Pak Med Assoc.* 2022 Mar 1;72(3):574–5.
228. Plascencia Gómez A, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodríguez Carreón AA. Dermatitis en pacientes con sobrepeso y obesidad y su relación con la insulina. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Mar;105(2):178–85.
229. Pereira N. Lipedema: Más que un Problema de “Piernas Gordas”. Actualización en la Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico. *Rev Cir (Mex).* 2021 May 27;73(3).
230. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Nov;81(5):1037–57.
231. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012

Jun;42(6):563–70.

232. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557–67.
233. Al Kibria GM. Prevalence and factors affecting underweight, overweight and obesity using Asian and World Health Organization cutoffs among adults in Nepal: Analysis of the Demographic and Health Survey 2016. *Obes Res Clin Pract*. 2019 Mar 1;13(2):129–36.
234. Mbogori T, Kimmel K, Zhang M, Kandiah J, Wang Y. Nutrition transition and double burden of malnutrition in Africa: A case study of four selected countries with different social economic development. *AIMS public Heal*. 2020;7(3):425–39.
235. World Obesity Federation Global Obesity Observatory [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://data.worldobesity.org/>
236. World Health Organization. Who European Regional Obesity Report 2022. 2022.
237. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*. 2017 Dec 16;390(10113):2627.
238. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult

population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012

Apr;13(4):388–92.

239. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).
240. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
241. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Ruiz-álvarez M, Bermejo López LM, Aparicio A, et al. [Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study]. *Nutr Hosp.* 2021 Sep 1;38(5):943–53.
242. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol Rev.* 2013 Jan 1;93(1):359–404.
243. Obesidad: prevención y manejo de la epidemia mundial. Informe de una consulta de la OMS - PubMed.
244. Kroes M, Osei-Assibey G, Baker-Searle R, Huang J. Impact of weight change on quality of life in adults with overweight/obesity in the United States: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2016 Mar 3;32(3):485–508.
245. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016 Jun 1;22(7):s176–85.

246. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* (London, England). 2011;378(9793):815–25.
247. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Apr 1;18(4):291–304.
248. Livingston EH. Reimagining Obesity in 2018: A JAMA Theme Issue on Obesity. *JAMA*. 2018 Jan 16;319(3):238–40.
249. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. Geneva; 2013.
250. Van Namen M, Prendergast L, Peiris C. Supervised lifestyle intervention for people with metabolic syndrome improves outcomes and reduces individual risk factors of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2019 Dec 1;101.
251. Huttunen-Lenz M, Hansen S, Christensen P, Larsen TM, Sandø-Pedersen F, Drummen M, et al. PREVIEW study—Influence of a behavior modification intervention (PREMIT) in over 2300 people with pre-diabetes: Intention, self-efficacy and outcome expectancies during the early phase of a lifestyle intervention. *Psychol Res Behav Manag*. 2018;11:383–94.
252. Verduci E, Banderali G, Di Profio E, Vizzuso S, Zuccotti G, Radaelli G. Effect of individual- versus collective-based nutritional-lifestyle intervention on the atherogenic index of plasma in children with obesity: a randomized trial. *Nutr Metab*

- (Lond). 2021 Dec 1;18(1).
253. Martinez JA, Navas-Carretero S, Saris WHM, Astrup A. Personalized weight loss strategies - The role of macronutrient distribution. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(12):749–60.
 254. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Mar 1;21(3):201–23.
 255. Morales-Falo EM, Sánchez-Moreno C, Esteban A, Alburquerque JJ, Garaulet M. Quality of the diet “before and during” a weight loss treatment based on Mediterranean Diet; behavioural therapy and nutritional education. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):980–7.
 256. Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Front Med*. 2018 Dec 1;12(6):658–66.
 257. Nguyen B, Clements J. Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017 Sep 3;12(5):303–13.
 258. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1).
 259. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2392–404.
 260. Lal A, Mantilla-Herrera AM, Veerman L, Backholer K, Sacks G, Moodie M, et al.

- Correction: Modelled health benefits of a sugar-sweetened beverage tax across different socioeconomic groups in Australia: A cost-effectiveness and equity analysis. *PLoS Med.* 2020 Jul 1;17(7).
261. Das SK, Saltzman E, Gilhooly CH, Delany JP, Golden JK, Pittas AG, et al. Low or moderate dietary energy restriction for long-term weight loss: What works best. *Obesity.* 2009 Nov;17(11):2019–24.
262. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: One-year results of the PREDIMED-Plus trial. *Diabetes Care.* 2019 May 1;42(5):777–88.
263. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology.* 2017 May 1;152(7):1718-1727.e3.
264. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. *Curr Obes Rep.* 2016 Dec 1;5(4):413–23.
265. Marques-Lopes I, Russolillo G, Lopes-Rosado E, Bressan J. Dietas adelgazantes. *An Sist Sanit Navar.* 2002;25(SUPPL. 1):163–73.
266. MD J, DH R, CM A, JD A, AG C, KA D, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2).
267. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. . *Diet Guidel Am 8th Ed.* 2015

Dec;(8th Edition).

268. Parretti HM, Jebb SA, Johns DJ, Lewis AL, Christian-Brown AM, Aveyard P. Clinical effectiveness of very-low-energy diets in the management of weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2016 Mar 1;17(3):225–34.
269. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 PART B):2985–3023.
270. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Jun 1;16(6):305–20.
271. Moore CS, Lindroos AK, Kreutzer M, Larsen TM, Astrup A, Van Baak MA, et al. Dietary strategy to manipulate ad libitum macronutrient intake, and glycaemic index, across eight European countries in the Diogenes Study. *Obes Rev.* 2010;11(1):67–75.
272. Aston L, Jackson D, Monsheimer S, S W, T H-D, M K, et al. Developing a methodology for assigning glycaemic index values to foods consumed across Europe. *Obes Rev.* 2010;11(1):92–100.
273. Larsen TM, Dalskov S-M, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, et al. Diets with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss

- Maintenance. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2102–13.
274. Diogenes group. Study Protocol: Diet, Obesity and Genes (DiOGenes) Title: A randomised controlled trial comparing the effect of reduced-fat diets varying in glycaemic index (high vs. low) and protein content (high vs. normal) on bodyweight in overweight and obese subject.
275. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC. Science and Politics of Nutrition: Personalised nutrition and health. *BMJ*. 2018;361.
276. Chamorro R, Kannenberg S, Wilms B, Kleinerüschkamp C, Meyhöfer S, Park SQ, et al. Meal Timing and Macronutrient Composition Modulate Human Metabolism and Reward-Related Drive to Eat. *Nutrients*. 2022 Feb 1;14(3).
277. Westerterp-Plantenga MS, Rolland V, Wilson SAJ, Westerterp KR. Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat diets measured in a respiration chamber. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(6):495–502.
278. Moon J, Koh G. Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein Diet-Induced Weight Loss. *J Obes Metab Syndr*. 2020 Sep 30;29(3):166–73.
279. Pesta DH, Samuel VT. A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11(1).
280. Labayen I, Martínez JA. Distribución de macronutrientes de la dieta y regulación del peso y composición corporal: Papel de la ingesta lipídica en la obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25(SUPPL. 1):79–90.
281. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of

- randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev.* 2009 Jan;10(1):36–50.
282. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 13;166(3):285–93.
283. Naude CE, Brand A, Schoonees A, Nguyen KA, Chaplin M, Volmink J. Low-carbohydrate versus balanced-carbohydrate diets for reducing weight and cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jan 28;2022(1).
284. Kim D. Glycemic index. In: *Obesity.* Elsevier; 2020. p. 183–9.
285. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, Buyken AE, Goletzke J. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2021 Nov;114(5):1625–32.
286. Brouns F, Björck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev.* 2005 Jun 16;18(1):145–71.
287. Björck I, Granfeldt Y, Liljeberg H, Tovar J, Asp N. Food properties affecting the digestion and absorption of carbohydrates. *Am J Clin Nutr.* 1994 Mar;59(3):699S-705S.
288. Onna Lo YM. Glycemic Index and Glycemic Load. In: *Integrative Medicine.* Elsevier; 2018. p. 863-868.e1.
289. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Peng MM, Ye X, Chen LL. Low glycaemic index diets

- as an intervention for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019 Feb 1;20(2):290–315.
290. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Aug;23(8):699–706.
291. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Regmi A, Hu SQ, Gou L, et al. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2019 Oct 1;110(4):891–902.
292. Raben A, Astrup A, Vasilaras TH, Prentice AM, Zunft HJF, Formiguera X, et al. CARMEN-studiet: Øget indtagelse af kulhydrater - simple eller komplekse - og nedsat fedtindtagelse giver moderat vægttab og uændrede blodlipider hos overvægtige. *Ugeskr Laeger.* 2002 Jan 28;164(5):627–31.
293. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020 Mar 1;17(3):e1003053.
294. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, et al. Dietary Glycemic Index and Load and the Risk of Type 2 Diabetes: Assessment of Causal Relations. *Nutrients.* 2019 Jun 25;11(6):1436.
295. Salmerón J. Dietary Fiber, Glycemic Load, and Risk of Non—insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women. *JAMA J Am Med Assoc.* 1997 Feb 12;277(6):472.
296. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index

- and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):5–56.
297. Brand-Miller JC, Holt SHA, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jul;76(1):281S-5S.
298. Perin L, Camboim IG, Lehnen AM. Low glycaemic index and glycaemic load diets in adults with excess weight: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hum Nutr Diet.* 2022 Dec;35(6):1124–35.
299. Aller EEJG, Larsen TM, Claus H, Lindroos AK, Kafatos A, Pfeiffer A, et al. Weight loss maintenance in overweight subjects on ad libitum diets with high or low protein content and glycemic index: the DIOGENES trial 12-month results. *Int J Obes (Lond).* 2014 Dec 11;38(12):1511–7.
300. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012 Dec 1;96(6):1281–98.
301. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2013;12(1).
302. Hansen TT, Astrup A, Sjödin A. Are dietary proteins the key to successful body weight management? A systematic review and meta-analysis of studies assessing body weight outcomes after interventions with increased dietary protein. *Nutrients.* 2021 Sep 1;13(9).
303. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention

- Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002 Dec;25(12):2165–71.
304. Ryan D, Espeland M, Foster G, Haffner S, Hubbard V, Johnson K, et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials*. 2003 Oct;24(5):610–28.
305. Wadden TA. The look AHEAD study: A description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity*. 2006 May;14(5):737–52.
306. Wadden TA. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan;22(1):5–13.
307. Daley DK, Myrie SB. Extra-skeletal effects of dietary calcium: Impact on the cardiovascular system, obesity, and cancer. *Adv Food Nutr Res*. 2021 Jan 1;96:1–25.
308. Piuri G, Zocchi M, Porta M Della, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, et al. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021 Feb 1;13(2):1–17.
309. Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, Hernández-Mendoza H, Romero-Guzmán ET. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Nov 1;198(1):51–7.
310. Padron-Monedero A, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dietary micronutrients intake and plasma fibrinogen levels in the general adult population. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).

311. Di Vincenzo A, Tana C, El Hadi H, Pagano C, Vettor R, Rossato M. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 2;20(20).
312. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Jul 1;12(4):483–9.
313. Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia.* 2020 Nov 1;63(11):2253–9.
314. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal Timing, Aging, and Metabolic Health. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 2;20(8).
315. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol.* 2017 Jun 19;27(12):1768-1775.e3.
316. Flanagan A, Bechtold DA, Pot GK, Johnston JD. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *J Neurochem.* 2021 Apr 1;157(1):53–72.
317. Katsi V, Papakonstantinou IP, Soulaïdopoulos S, Katsiki N, Tsioufis K. Chrononutrition in Cardiometabolic Health. *J Clin Med.* 2022 Jan 7;11(2).
318. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping

the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity* (Silver Spring). 2018 Feb 1;26(2):254.

319. Fanti M, Mishra A, Longo VD, Brandhorst S. Time-Restricted Eating, Intermittent Fasting, and Fasting-Mimicking Diets in Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2021 Jun 1;10(2):70–80.
320. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
321. Martínez Hernandez A. *Nutrición saludable frente a la Obesidad*. 1ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.; 2014.
322. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Jul;12(4):215–7.
323. Wingood M, Bonnell L, LaCroix AZ, Rosenberg D, Walker R, Bellettiere J, et al. Community-Dwelling Older Adults and Physical Activity Recommendations: Patterns of Aerobic, Strengthening, and Balance Activities. *J Aging Phys Act*. 2021 Aug 1;30(4):653–65.
324. Wang Y, Nie J, Ferrari G, Rey-Lopez JP, Rezende LFM. Association of Physical Activity Intensity With Mortality: A National Cohort Study of 403 681 US Adults. *JAMA Intern Med*. 2021 Feb 1;181(2):203–11.
325. Clamp LD, Hume DJ, Lambert E V, Kroff J. Enhanced insulin sensitivity in successful, long-term weight loss maintainers compared with matched controls with no weight loss history. *Nutr Diabetes*. 2017 Jun 19;7(6):e282.

326. Imierska M, Kurianiuk A, Błachnio-Zabielska A. The Influence of Physical Activity on the Bioactive Lipids Metabolism in Obesity-Induced Muscle Insulin Resistance. *Biomolecules*. 2020 Dec 12;10(12):1665.
327. Rey Lopez JP, Gebel K, Chia D, Stamatakis E. Associations of vigorous physical activity with all-cause, cardiovascular and cancer mortality among 64 913 adults. *BMJ open Sport Exerc Med*. 2019 Aug 1;5(1).
328. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep*. 2020 Dec 1;9(4):571–81.
329. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul 1;61(2):206–13.
330. Wu T, Gao X, Chen M, Van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2009 May;10(3):313–23.
331. Batten R, Alwashmi MF, Mugford G, Nuccio M, Besner A, Gao Z. A 12-Month Follow-Up of the Effects of a Digital Diabetes Prevention Program (VP Transform for Prediabetes) on Weight and Physical Activity Among Adults With Prediabetes: Secondary Analysis. *JMIR diabetes*. 2022 Jan 1;7(1).
332. Bray GA. Medical treatment of obesity: The past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug;28(4):665–84.
333. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pasquali R, Pagotto U. The unrelenting fall of the pharmacological treatment of obesity. *Endocrine*. 2013 Dec 16;44(3):598–609.

334. Hainer V. Overview of new antiobesity drugs. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Oct 6;15(14):1975–8.
335. Solas M, Milagro FI, Martínez-Urbistondo D, Ramirez MJ, Martínez JA. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. *Trends Pharmacol Sci.* 2016 Jul;37(7):575–93.
336. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. *Eur J Intern Med.* 2015 Mar;26(2):89–94.
337. Telles S, Gangadhar BN, Chandwani KD. Lifestyle Modification in the Prevention and Management of Obesity. *J Obes.* 2016;2016.
338. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, Astrup A, Apovian CM, Hill JO, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Feb 1;27(2):205–16.
339. Gomez G, Stanford FC. US health policy and prescription drug coverage of FDA-approved medications for the treatment of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2018 Mar 1;42(3):495–500.
340. Rebello CJ, Greenway FL. Obesity medications in development. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020 Jan 2;29(1):63–71.
341. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021 Jun 1;48.

342. Mares AC, Chatterjee S, Mukherjee D. Semaglutide for weight loss and cardiometabolic risk reduction in overweight/obesity. *Curr Opin Cardiol*. 2022 Feb 16;
343. Gong S, Ye T, Wang M, Wang M, Li Y, Ma L, et al. Traditional Chinese Medicine Formula Kang Shuai Lao Pian Improves Obesity, Gut Dysbiosis, and Fecal Metabolic Disorders in High-Fat Diet-Fed Mice. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 25;11.
344. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr 1;46.
345. Perez-Montes de Oca A, Pellitero S, Puig-Domingo M. Obesity and GLP-1. *Minerva Endocrinol*. 2021;46(2):168–76.
346. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab*. 2013 Jun 4;17(6):819–37.
347. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev*. 2019 Jun 1;20(6):805–15.
348. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hells OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul 1;7(7):515–27.
349. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med*. 2022 Jan 1;70(1):5–13.
350. Petersen M, Taylor MA, Saris WHM, Verdich C, Toubro S, MacDonald I, et al.

- Randomized, multi-center trial of two hypo-energetic diets in obese subjects: high-versus low-fat content. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Mar;30(3):552–60.
351. Newsome PN, Sejling A-S, Sanyal AJ. Semaglutide or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. Reply. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):e6.
352. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205–16.
353. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503–15.
354. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14.
355. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug 1;14(8):491–502.
356. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jun;64(6):636–43.

357. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110(9):1696–703.
358. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food*. 2018 May 1;21(5):454–61.
359. Ratna Sudha M, Ahire JJ, Jayanthi N, Tripathi A, Nanal S. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: a 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019;10(8):855–66.
360. Ipar N, Aydogdu SD, Yildirim GK, Inal M, Gies I, Vandenplas Y, et al. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes*. 2015;6(6):775–81.
361. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Soto MT, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med*. 2020 Mar 1;17(3).
362. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4).
363. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome—A Systematic

- Review. *Nutr* 2019, Vol 11, Page 2291. 2019 Sep 25;11(10):2291.
364. Bianchetti G, Abeltino A, Serantoni C, Ardito F, Malta D, De Spirito M, et al. Personalized Self-Monitoring of Energy Balance through Integration in a Web-Application of Dietary, Anthropometric, and Physical Activity Data. *J Pers Med*. 2022 Apr 2;12(4):568.
365. Shieh C, Knisely MR, Clark D, Carpenter JS. Self-weighing in weight management interventions: A systematic review of literature. *Obes Res Clin Pract*. 2016 Sep 1;10(5):493–519.
366. Dounavi K, Tsoumani O. Mobile Health Applications in Weight Management: A Systematic Literature Review. *Am J Prev Med*. 2019 Jun 1;56(6):894–903.
367. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet* (London, England). 2016 May 7;387(10031):1947–56.
368. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1157–70.
369. le Blanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):434–47.
370. Burke LE, Wang J, Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc*. 2011 Jan;111(1):92–102.
371. Robinson E, Almiron-Roig E, Rutters F, De Graaf C, Forde CG, Smith CT, et al. A

- systematic review and meta-analysis examining the effect of eating rate on energy intake and hunger. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul 1;100(1):123–51.
372. Tate DF. A series of studies examining Internet treatment of obesity to inform Internet interventions for substance use and misuse. *Subst Use Misuse.* 2011 Jan;46(1):57–65.
373. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Northfield Il).* 2019 May 1;19(3):205.
374. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol.* 2017 Mar 1;76:9.23.1-9.23.17.
375. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Jan 1;11(1):238–47.
376. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jul 1;98(1):16–24.
377. Osto M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav.* 2013 Jul 2;119:92–6.
378. Al-Rubaye H, McGlone ER, Farzaneh B, Mustafa L, Johnson M, Kayal A, et al. Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laparosc Endosc Robot Surg.* 2019 Sep

1;2(3):53–8.

379. Kops NL, Vivian MA, Fülber ER, Fleuri M, Fagundes J, Friedman R. Preoperative Binge Eating and Weight Loss After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2021 Mar 1;31(3):1239–48.
380. ElAbd R, Samargandi OA, AlGhanim K, Alhamad S, Almazeedi S, Williams J, et al. Body Contouring Surgery Improves Weight Loss after Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Jun 1;45(3):1064–75.
381. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, Cook D, Haynes B, Hirsh J, et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*. 1992 Nov 4;268(17):2420–5.
382. Goetz LH, Schork NJ. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. *Fertil Steril*. 2018 Jun 1;109(6):952.
383. Tada H, Fujino N, Nomura A, Nakanishi C, Hayashi K, Takamura M, et al. Personalized medicine for cardiovascular diseases. *J Hum Genet*. 2021 Jan 1;66(1):67–74.
384. Elemento O. The future of precision medicine: towards a more predictive personalized medicine. *Emerg Top life Sci*. 2020 Sep 1;4(2):175–7.
385. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity*. 2021 Apr 1;29(4):662–71.

386. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*. 2019 May 4;14(5):421–44.
387. Hurtado A MD, Acosta A. Precision Medicine and Obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Mar 1;50(1):127.
388. MacLean PS, Rothman AJ, Nicastrò HL, Czajkowski SM, Agurs-Collins T, Rice EL, et al. The Accumulating Data to Optimally Predict Obesity Treatment (ADOPT) Core Measures Project: Rationale and Approach. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Apr 1;26 Suppl 2(Suppl 2):S6–15.
389. de Toro-Martín J, Arsenault B, Després J-P, Vohl M-C. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2017 Aug 22;9(8):913.
390. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Future Perspectives of Personalized Weight Loss Interventions Based on Nutrigenetic, Epigenetic, and Metagenomic Data. *J Nutr*. 2015 Apr 1;146(4):905S-912S.
391. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic, and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017 Aug 1;10(1–2):43–62.
392. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: Clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1).
393. Chao A, Quigley K, Wadden T. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021 Jan 4;131(1).

394. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Cuervo M, Goni L, Martinez JA. Models Integrating Genetic and Lifestyle Interactions on Two Adiposity Phenotypes for Personalized Prescription of Energy-Restricted Diets With Different Macronutrient Distribution. *Front Genet.* 2019 Jul 30;10:686.
395. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. BEST (Biomarkers , EndpointS , and other Tools) Resource. Food and Drug Administration (US); 2016.
396. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* 2018 Feb 1;243(3):213.
397. Nambi V. Biomarkers in cardiovascular disease. Elsevier Health Sciences; 2019.
398. Martínez Urbistondo D, Martínez JA. Utilidad del cuestionario «Edmonton Obesity Staging System» para el desarrollo de la nutrición médica de precisión. *Rev Clínica Española.* 2017 Mar;217(2):97–8.
399. Konieczna J, Abete I, Galmés AM, Babio N, Colom A, Zulet MA, et al. Body adiposity indicators and cardiometabolic risk: Cross-sectional analysis in participants from the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr.* 2019 Aug;38(4):1883–91.
400. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what’s in a name? *Am J Clin Nutr.* 2019 Jun 26;
401. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):85–100.

402. Sascău R, Clement A, Radu R, Prisacariu C, Stătescu C. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants as Silent Promoters of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Other Metabolic Disorders: A Review. *Nutrients*. 2021 Jun 1;13(6).
403. Shapiro MD, Bhatt DL. “Cholesterol-Years” for ASCVD Risk Prediction and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 29;76(13):1517–20.
404. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Allen NB, et al. Association between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure during Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*. 2021 Dec 1;6(12):1406–13.
405. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 29;76(13):1507–16.
406. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Saldívar-Rodríguez D, Guzmán-López A, Mancillas-Adame L, González-Nava V, et al. Early triglyceride and glucose index as a risk marker for gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Oct 1;151(1):117–23.
407. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Saldívar-Rodríguez D, Guzmán-López A, Castillo-Castro C, Mancillas-Adame L, et al. Diagnostic accuracy of the triglyceride-glucose index for gestational diabetes screening: a practical approach. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(12):1112–5.
408. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J,

- Alfredo Martinez J. TyG index change is more determinant for forecasting type 2 diabetes onset than weight gain. *Med (United States)*. 2016;95(19).
409. Park B, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride glucose (TyG) index as a predictor of incident type 2 diabetes among nonobese adults: a 12-year longitudinal study of the Korean Genome and Epidemiology Study cohort. *Transl Res*. 2021 Feb 1;228:42–51.
410. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Mar 1;16(1).
411. Moon S, Park JS, Ahn Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):427–33.
412. Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira M da S, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Sep;93(3).
413. De Cuevillas B, Alvarez-Alvarez I, Riezu-Boj JI, Navas-Carretero S, Martinez JA. The hypertriglyceridemic-waist phenotype as a valuable and integrative mirror of metabolic syndrome traits. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
414. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med*. 2020 Dec 1;18(1).
415. Da Silva A, Caldas APS, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR,

- Weber B, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jul 11;18(1).
416. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, González-Nava V, Díaz González-Colmenero A, Solis RC, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 10;2020:1–7.
417. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, La Russa R, Santurro A, Scopetti M, et al. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017 Apr 16;18(3):194–203.
418. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation*. 2016 Jan 12;133(2):187–225.
419. Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, Clark J, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov 1;4(11):913–21.
420. Mketinas DC, Bray GA, Beyl RA, Ryan DH, Sacks FM, Champagne CM. Fiber Intake Predicts Weight Loss and Dietary Adherence in Adults Consuming Calorie-Restricted Diets: The POUNDS Lost (Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies) Study. *J Nutr*. 2019 Oct 1;149(10):1742–8.
421. Lombardo M, Bellia C, Moletto C, Aulisa G, Padua E, Della-Morte D, et al. Effects of Quality and Quantity of Protein Intake for Type 2 Diabetes Mellitus Prevention

- and Metabolic Control. *Current Nutrition Reports*. 2020 Dec 1;9(4):329–37.
422. Cobiac L, Vos T, Veerman L. Cost-effectiveness of Weight Watchers and the Lighten Up to a Healthy Lifestyle program. *Aust N Z J Public Health*. 2010 Jun;34(3):240–7.
423. Forster M, Veerman JL, Barendregt JJ, Vos T. Cost-effectiveness of diet and exercise interventions to reduce overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Aug;35(8):1071–8.
424. Norrbäck M, Tynelius P, Ahlström G, Rasmussen F. The association of mobility disability and obesity with risk of unemployment in two cohorts from Sweden. *BMC Public Health*. 2019 Mar 28;19(1).
425. Skov AR, Toubro S, Raben A, Astrup A. A method to achieve control of dietary macronutrient composition in ad libitum diets consumed by free-living subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(10):667–72.
426. Saris WHM, Astrup A, Prentice AM, Zunft HJF, Formiguera X, Verboeket-Van De Venne WPHG, et al. Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. The Carbohydrate Ratio Management in European National diets. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(10):1310–8.
427. Larsen TM, Dalskov S, Van Baak M, Jebb S, Kafatos A, Pfeiffer A, et al. The diet, obesity and genes (diogenes) dietary study in eight European countries - A comprehensive design for long-term intervention. *Obes Rev*. 2010 Jan;11(1):76–91.
428. Valsesia A, Chakrabarti A, Hager J, Langin D, Saris W, Astrup A, et al. Integrative

- phenotyping of glycemic responders upon clinical weight loss using multi-omics. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
429. Hall K. What is the required energy deficit per unit weight loss? *Int J Obes (Lond)*. 2008 Mar;32(3):573–6.
430. Vischer AS, Burkard T. Principles of Blood Pressure Measurement - Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:85–96.
431. Friedewald WT LR. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge - PubMed. *Clin Chem* . 1972 Jun;18(6):499–502.
432. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005 Dec;4(4):198–203.
433. Orbitello B, Ciano R, Corsaro M, Rocco PL, Taboga C, Tonutti L, et al. The EAT-26 as screening instrument for clinical nutrition unit attenders. *Int J Obes* 2006 306. 2006 Jan 24;30(6):977–81.
434. Barnes J, Prescott T, Muncer S. Confirmatory factor analysis for the Eating Disorder Examination Questionnaire: Evidence supporting a three-factor model. *Eat Behav*. 2012 Dec 1;13(4):379–81.
435. Health Related Behaviour Questionnaire | Surrey-i [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://www.surreyi.gov.uk/dataset/23k5j/health-related-behaviour->

questionnaire

436. Reynolds WM. Development of reliable and valid short forms of the marlowe-crowne social desirability scale. *J Clin Psychol.* 1982 Jan;38(1):119–25.
437. Glynn SM, Ruderman AJ. The development and validation of an Eating Self-Efficacy Scale. *Cogn Ther Res.* 1986 Aug;10(4):403–20.
438. Kolotkin RL, Crosby RD. Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-Lite) in a community sample. *Qual Life Res.* 2002;11(2):157–71.
439. Steptoe A, Pollard TM, Wardle J. Development of a measure of the motives underlying the selection of food: the food choice questionnaire. *Appetite.* 1995;25(3):267–84.
440. Harrold J, Breslin L, Walsh J, Halford J, Pelkman C. Satiety effects of a whole-grain fibre composite ingredient: Reduced food intake and appetite ratings. *Food Funct.* 2014 Sep 24;5(10):2574–81.
441. Sadeghisani M, Manshadi FD, Azimi H, Montazeri A. Validity and Reliability of the Persian Version of Baecke Habitual Physical Activity Questionnaire in Healthy Subjects. *Asian J Sports Med.* 2016 Sep 1;7(3):31778.
442. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1315–6.
443. Cleves MA. From the help desk: Comparing areas under receiver operating characteristic curves from two or more probit or logit models. *Stata J.*

2002;2(3):301–13.

444. Tripepi G, Chesnaye N, Dekker F, Zoccali C, Jager K. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Jul 1;25(7):513–7.
445. Intention to treat analysis and per protocol analysis: complementary information. *Prescrire Int*. 2012 Dec;21(133):304–6.
446. Rotella C, Dicembrini I. Measurement of body composition as a surrogate evaluation of energy balance in obese patients. *World J Methodol*. 2015;5(1):1.
447. Jazayeri-Tehrani SA, Rezayat SM, Mansouri S, Qorbani M, Alavian SM, Daneshi-Maskooni M, et al. Nano-curcumin improves glucose indices, lipids, inflammation, and Nesfatin in overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2019 Jan 28;16(1).
448. Gögebakan Ö, Kohl A, Osterhoff MA, Van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: The diet, obesity, and genes (diogenes) study: A randomized, controlled trial. *Circulation*. 2011 Dec 20;124(25):2829–38.
449. Nabipoorashrafi SA, Seyedi SA, Rabizadeh S, Ebrahimi M, Ranjbar SA, Reyhan SK, et al. The accuracy of triglyceride-glucose (TyG) index for the screening of metabolic syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Dec;32(12):2677–88.
450. Zheng S, Shi S, Ren X, Han T, Li Y, Chen Y, et al. Triglyceride glucose-waist

circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. *J Transl Med.* 2016 Dec 7;14(1):260.

451. Arpón A, Milagro FI, Santos JL, García-Granero M, Riezu-Boj JI, Martínez JA. Interaction Among Sex, Aging, and Epigenetic Processes Concerning Visceral Fat, Insulin Resistance, and Dyslipidaemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(JULY).
452. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond).* 2016;130(18):1603–14.
453. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013 Dec 22;2013:1–12.
454. Wang S, Shi J, Peng Y, Fang Q, Mu Q, Gu W, et al. Stronger association of triglyceride glucose index than the HOMA-IR with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a real-world single-centre study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 1;20(1).
455. Lee SB, Kim MK, Kang S, Park K, Kim JH, Baik SJ, et al. Triglyceride Glucose Index Is Superior to the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance for Predicting Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Korean Adults. *Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;34(2):179.
456. Obaco Malla JF, Toalongo Morquecho MV. Determinación y control de costos de los exámenes clínicos relacionados al área de laboratorio de la Clínica Humanitaria

de la Fundación Pablo Jaramillo C. ubicada en la provincia del Azuay cantón
Cuenca, año 2013. 2013;

457. Zhang R, Shi S, Chen W, Wang Y, Lin X, Zhao Y, et al. Independent effects of the triglyceride-glucose index on all-cause mortality in critically ill patients with coronary heart disease: analysis of the MIMIC-III database. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Dec 1;22(1):1–12.
458. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):1–10.
459. Bódis K, Roden M. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest.* 2018 Nov 1;48(11).
460. van der Kolk BW, Vogelzangs N, Jocken JWE, Valsesia A, Hankemeier T, Astrup A, et al. Plasma lipid profiling of tissue-specific insulin resistance in human obesity. *Int J Obes.* 2019 May 1;43(5):989–98.
461. Popa C, Netea MG, Van Riel PLCM, Van Der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res.* 2007 Apr;48(4):751–2.
462. Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab.* 2015 Jun 9;66:7–12.
463. 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 May 14;9.
464. Chong SC, Sukor N, Robert SA, Ng KF, Kamaruddin NA. Fasting and stimulated glucagon-like peptide-1 exhibit a compensatory adaptive response in diabetes and pre-diabetes states: A multi-ethnic comparative study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 9;13:2204.
465. Dagpo TD, Nolan CJ, Delghingaro-Augusto V. Exploring Therapeutic Targets to Reverse or Prevent the Transition from Metabolically Healthy to Unhealthy Obesity. *Cells*. 2020 Jul 1;9(7).
466. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj J, Milagro F, Cuervo M, Goni L, Martinez J. Genetic and nongenetic factors explaining metabolically healthy and unhealthy phenotypes in participants with excessive adiposity: relevance for personalized nutrition. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10.
467. Vieira-Ribeiro SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, Ribeiro AQ, Hermsdorff HHM, Pereira PF, et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Mar 1;95(2):217–23.
468. Lee J, Kim B, Kim W, Ahn C, Choi HY, Kim JG, et al. Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
469. Ramdas Nayak VK, Nayak KR, Vidyasagar S, P R. Predictive performance of traditional and novel lipid combined anthropometric indices to identify prediabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Sep 1;14(5):1265–72.
470. Kerkadi A, Suleman D, Salah LA, Lotfy C, Attieh G, Bawadi H, et al. Adiposity

- indicators as cardio-metabolic risk predictors in adults from country with high burden of obesity. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:175–83.
471. Liu X, He G, Lo K, Huang Y, Feng Y. The Triglyceride-Glucose Index, an Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 14;7.
472. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis.* 1998;9(8):503–11.
473. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol.* 2021 Sep 1;191(9):1490–8.
474. Ahn SH, Lee JH, Lee JW. Inverse association between triglyceride glucose index and muscle mass in Korean adults: 2008–2011 KNHANES. *Lipids Health Dis.* 2020 Dec 1;19(1):1–9.
475. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol.* 2020 May 1;36(5):671–82.
476. Reale R, Slater G, Cox GR, Dunican IC, Burke LM. The Effect of Water Loading on Acute Weight Loss Following Fluid Restriction in Combat Sports Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018 Nov 1;28(6):565–73.
477. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):920–2.

478. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity*. 2011 May;19(5):1083–9.
479. de Oliveira CM, Pavani JL, Liu C, Balcells M, Capasso R, de Oliveira Alvim R, et al. Comparing different metabolic indexes to predict type 2 diabetes mellitus in a five years follow-up cohort: The Baependi Heart Study. *PLoS One*. 2022 Jun 1;17(6).
480. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care*. 2006 Jan 1;29(1):151–3.
481. Christiansen M, Ureña M, Borisevich D, Grarup N, Martínez J, Oppert J, et al. Abdominal and gluteofemoral fat depots show opposing associations with postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr*. 2021 Jul 13;
482. Kahn HS, Bullard KMK. Beyond Body Mass Index: Advantages of Abdominal Measurements for Recognizing Cardiometabolic Disorders. *Am J Med*. 2016 Jan 1;129(1):74-81.e2.
483. Salmón-Gómez L, Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Relevance of body composition in phenotyping the obesities. *Rev Endocr Metab Disord* 2023. 2023 Mar 17;1–15.
484. Kahn HS, Cheng YJ. Comparison of adiposity indicators associated with fasting-stateinsulinemia, triglyceridemia, and related risk biomarkers in a nationallyrepresentative, adult population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Feb 1;136:7.
485. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant

- Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 8;76(23):2712–24.
486. Pietri P, Georgiopoulos G, Stefanadis C. The Prognostic Role of Triglycerides Should Be Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 13;77(14):1840–1.
487. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang YY, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jun 13;19(1).
488. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab*. 2013 Aug;24(8):391–7.
489. Fatahi S, Nazary-Vannani A, Sohoulı MH, Mokhtari Z, Kord-Varkaneh H, Moodi V, et al. The effect of fasting and energy restricting diets on markers of glucose and insulin controls: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;
490. Fogelholm M, Larsen TM, Westerterp-Planten M, Macdonald I, Alfredo Martinez J, Boyadjieva N, et al. PREVIEW: Prevention of diabetes through lifestyle intervention and population studies in Europe and around the world. design, methods, and baseline participant description of an adult cohort enrolled into a three-year randomised clinical trial. *Nutrients*. 2017 Jun 20;9(6).
491. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Sniechotta FF, et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): Protocol for a cluster randomised trial. *BMC Fam Pract*. 2016 Feb 16;17(1).
492. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S,

et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1659–724.

493. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014 Sep 3;312(9):923–33.
494. Abete I, Astrup A, Martínez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: Role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. Vol. 68, *Nutrition Reviews*. *Nutr Rev*; 2010. p. 214–31.
495. Larsen TM, Dalskov S-M, Van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AFH, et al. Diets with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss Maintenance. *N Engl J Med*. 2010;
496. Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Siig Vestentoft P, Brand-Miller JC, Jalo E, Westerterp-Plantenga M, et al. Appraisal of Triglyceride-Related Markers as Early Predictors of Metabolic Outcomes in the PREVIEW Lifestyle Intervention: A Controlled Post-hoc Trial. *Front Nutr*. 2021 Nov 1;8.
497. Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, Padwal R, Bertoli S, Battezzati A, et al. Is Obesity Associated with Altered Energy Expenditure? *Adv Nutr*. 2016 May 1;7(3):476.
498. Van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Current Diabetes Reports*. 2018 Jun 1;18(6).

499. Verkouter I, Noordam R, Le Cessie S, Van Dam RM, Lamb HJ, Rosendaal FR, et al. The Association between Adult Weight Gain and Insulin Resistance at Middle Age: Mediation by Visceral Fat and Liver Fat. *J Clin Med*. 2019 Oct 1;8(10).
500. Meyer A, Montastier E, Hager J, Saris WHM, Astrup A, Viguerie N, et al. Plasma metabolites and lipids predict insulin sensitivity improvement in obese, nondiabetic individuals after a 2-phase dietary intervention. *Am J Clin Nutr*. 2018 Jul 1;108(1):13–23.
501. Hjorth MF, Ritz C, Blaak EE, Saris WHM, Langin D, Poulsen SK, et al. Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: Results from 3 randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2017 Aug 1;106(2):499–505.
502. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015 Nov 19;163(5):1079–94.
503. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Alfredo Martínez J. Are all metabolically healthy individuals with obesity at the same risk of diabetes onset? *Obesity*. 2016 Dec;24(12):2615–23.
504. Yang Q, Wang K, Tian Q, Zhang J, Qi L, Chen T. Effect of Diet and Exercise-Induced Weight Loss among Metabolically Healthy and Metabolically Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 1;19(10).
505. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, Andrada P, Ramírez B, Ibáñez P, et al.

- Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care*. 2014 Oct 1;37(10):2813–21.
506. Kim M, Paik JK, Kang R, Kim SY, Lee SH, Lee JH. Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):554–60.
507. Klöting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Metab*. 2010 Sep;299(3):E506–15.
508. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Tonks K, Campbell LV, Greenfield JR. Insulin-sensitive obesity in humans – a ‘favorable fat’ phenotype? *Trends Endocrinol Metab*. 2012 Mar;23(3):116–24.
509. Kusters Y, Schalkwijk C, Houben A, Kooi M, Lindeboom L, Op ’t Roodt J, et al. Independent tissue contributors to obesity-associated insulin resistance. *JCI insight*. 2017 Jul 6;2(13).
510. Martinez KE, Tucker LA, Bailey BW, LeCheminant JD. Expanded Normal Weight Obesity and Insulin Resistance in US Adults of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–8.
511. Kimura Y, Pham NM, Yasuda K, Nanri A, Kurotani K, Kuwahara K, et al. Association of adulthood weight gain with circulating adipokine and insulin resistance in the Japanese population. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Apr 4;69(4):462–6.
512. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update.

- Physiol Rev. 2013 Jan 1;93(1):359–404.
513. Boscaini S, Skuse P, Nilaweera KN, Cryan JF, Cotter PD. The ‘Whey’ to good health: Whey protein and its beneficial effect on metabolism, gut microbiota and mental health. *Trends Food Sci Technol*. 2023 Mar 1;133:1–14.
514. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332–41.
515. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May 1;6(5):361–9.
516. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol diabetes Off journal, Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2001;109 Suppl(SUPPL. 2).
517. Group DPPR. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 2;346(6):393.
518. Schenk S, Harber MP, Shrivastava CR, Burant CF, Horowitz JF. Improved insulin sensitivity after weight loss and exercise training is mediated by a reduction in plasma fatty acid mobilization, not enhanced oxidative capacity. *J Physiol*. 2009 Oct 10;587(Pt 20):4949.
519. Klein S, Luu K, Gasic S, Green A. Effect of weight loss on whole body and cellular lipid metabolism in severely obese humans. *Am J Physiol*. 1996;270(5 Pt 1).

520. Yung JHM, Giacca A. Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Cells*. 2020 Mar 13;9(3).
521. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Mar 1;6(3):223–36.
522. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018 Apr 1;39(2):79–132.
523. Minh H Van, Tien HA, Sinh CT, Thang DC, Chen CH, Tay JC, et al. Assessment of preferred methods to measure insulin resistance in Asian patients with hypertension. *J Clin Hypertens*. 2021;
524. Reilly L, Seddighi S, Singleton AB, Cookson MR, Ward ME, Qi YA. Variant biomarker discovery using mass spectrometry-based proteogenomics. *Front Aging*. 2023 Apr 24;4.
525. Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn*. 2003 Sep;3(5):525–9.
526. Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al. Foundational Statistical Principles in Medical Research: Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, and Negative Predictive Value. *Medicina (B Aires)*. 2021 May 16;57(5):503.
527. Martins C, Roekenes J, Gower BA, Hunter GR. Metabolic adaptation is associated with less weight and fat mass loss in response to low-energy diets. *Nutr Metab*

(Lond). 2021 Dec 1;18(1).

528. Tao LC, Xu J ni, Wang T ting, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1;21(1):1–17.
529. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ha HS, Jeong SH, Yang HK, et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS One*. 2014 Feb 28;9(2).
530. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med (Baltim)*. 2016 May 1;86:99–105.
531. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Association of triglycerides and new lipid markers with the incidence of hypertension in a Spanish cohort. *J Hypertens*. 2016 Jul;34(7):1257–65.
532. Nandhini S. Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica - A J Clin Med*. 2021 Sep 15;16(3).
533. Luo P, Cao Y, Li P, Li W, Song Z, Fu Z, et al. TyG Index Performs Better Than HOMA-IR in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus with a BMI < 35 kg/m²: A Hyperglycemic Clamp Validated Study. *Medicina (B Aires)*. 2022 Jun 30;58(7):876.
534. Che B, Zhong C, Zhang R, Pu L, Zhao T, Zhang Y, et al. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential

- cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Feb 16;22(1):34.
535. Massimino M, Monea G, Marinaro G, Rubino M, Mancuso E, Mannino GC, et al. The Triglycerides and Glucose (TyG) Index Is Associated with 1-Hour Glucose Levels during an OGTT. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 31;20(1):787.
536. Khoo J, Low S, Irwan B, Tang J, Sum CF, Subramaniam T, et al. The Role of Triglyceride-Glucose Index in the Prediction of the Development of Hypertension: Findings from a Community Cohort in Singapore. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2023 May 18;38(1):62–7.
537. Al Akl NS, Haoudi EN, Bensmail H, Arredouani A. The triglyceride glucose-waist-to-height ratio outperforms obesity and other triglyceride-related parameters in detecting prediabetes in normal-weight Qatari adults: A cross-sectional study. *Front Public Heal.* 2023 Apr 6;11.
538. Wang Y, Yang W, Jiang X. Association Between Triglyceride-Glucose Index and Hypertension: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 May 31;8.
539. Bent B, Cho PJ, Wittmann A, Thacker C, Muppidi S, Snyder M, et al. Non-invasive wearables for remote monitoring of HbA1c and glucose variability: proof of concept. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Jun 15;9(1):e002027.
540. Mitchell T, Lehericy S, Chiu SY, Strafella AP, Stoessl AJ, Vaillancourt DE. Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol.* 2021 Oct 1;78(10):1262–72.
541. Pujia R, Tarsitano MG, Arturi F, De Lorenzo A, Lenzi A, Pujia A, et al. Advances in

- Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review. *Front Nutr.* 2022 Feb 15;9.
542. Ciudin A, Fidilio E, Ortiz A, Pich S, Salas E, Mesa J, et al. Genetic Testing to Predict Weight Loss and Diabetes Remission and Long-Term Sustainability after Bariatric Surgery: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2019 Jul 1;8(7).
543. Malka R, Nathan DM, Higgins JM. Mechanistic Modeling of Hemoglobin Glycation and Red Blood Cell Kinetics Enables Personalized Diabetes Monitoring. *Sci Transl Med.* 2016 Oct 10;8(359):359ra130.
544. Sacks DB. Hemoglobin A1c in diabetes: panacea or pointless? *Diabetes.* 2013 Jan;62(1):41–3.
545. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S140–57.
546. Konieczna J, Abete I, Galmés AM, Babio N, Colom A, Zulet MA, et al. Body adiposity indicators and cardiometabolic risk: Cross-sectional analysis in participants from the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr.* 2019 Aug;38(4):1883–91.
547. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S128–39.
548. Jackness C, Karmally W, Febres G, Conwell IM, Ahmed L, Bessler M, et al. Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on

- insulin sensitivity and β -cell Function in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2013 Sep;62(9):3027–32.
549. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S111–27.
550. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AGD, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in range: A new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Mar 16;12(1):1–8.
551. Saboo B, Kesavadev J, Shankar A, Krishna MB, Sheth S, Patel V, et al. Time-in-range as a target in type 2 diabetes: An urgent need. *Heliyon*. 2021 Jan 1;7(1).
552. Heymsfield S, Harp J, Reitman M, JBeetsch W, Schoeller D, Erondy N, et al. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb 1;85(2):346–54.
553. Racette S, Das S, Bhapkar M, Hadley E, Roberts S, Ravussin E, et al. Approaches for quantifying energy intake and %calorie restriction during calorie restriction interventions in humans: the multicenter CALERIE study. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Feb;302(4).
554. Hall K, Sacks G, Chandramohan D, Chow C, Wang Y, Gortmaker S, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9793):826–37.
555. Andriessen C, Christensen P, Vestergaard Nielsen L, Ritz C, A A, T ML, et al. Weight loss decreases self-reported appetite and alters food preferences in

overweight and obese adults: Observational data from the DiOGenes study. *Appetite*. 2018 Jun 1;125:314–22.

556. Sacks FM, Carey VJ, Anderson CAM, Miller ER, Copeland T, Charleston J, et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: The OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014 Dec 17;312(23):2531–41.
557. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2018 Oct 1;10(10).
558. Handjieva-Darlenska T, Handjiev S, Larsen TM, Van Baak MA, Jebb S, Papadaki A, et al. Initial weight loss on an 800-kcal diet as a predictor of weight loss success after 8 weeks: The Diogenes study. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Sep 30;64(9):994–9.
559. Da Silva A, Caldas APS, Rocha DMUP, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes*. 2020 Dec 1;14(6):584–93.
560. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest*. 2016 Feb;46(2):189–97.
561. Jin J-L, Cao Y-X, Wu L-G, You X-D, Guo Y-L, Wu N-Q, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Thorac Dis*. 2018 Nov;10(11):6137–46.
562. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in

cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*. 2008

Jun;233(6):674–88.

563. Santesso N, Akl EA, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell D, et al. Effects of higher-versus lower-protein diets on health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012 Jul;66(7):780–8.
564. Vogtschmidt YD, Raben A, Faber I, de Wilde C, Lovegrove JA, Givens DI, et al. Is protein the forgotten ingredient: Effects of higher compared to lower protein diets on cardiometabolic risk factors. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2021 May;
565. Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Sep 1;68(9):973–9.
566. Dong Y, Chen L, Gutin B, Zhu H. Total, insoluble, and soluble dietary fiber intake and insulin resistance and blood pressure in adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Aug 6;73(8):1172–8.
567. Franco BM, Latre ML, Esteban EMA, Ordovás JM, Casasnovas JA, Peñalvo JL. Soluble and insoluble dietary fibre intake and risk factors for metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle-aged adults: the AWHS cohort. *Nutr Hosp*. 2014;30(6):1279–88.
568. Weickert MO, Roden M, Isken F, Hoffmann D, Nowotny P, Osterhoff M, et al. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2011

Aug;94(2):459–71.

569. Surampudi P, Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipid Lowering with Soluble Dietary Fiber. *Curr Atheroscler Rep*. 2016 Dec 2;18(12):75.
570. Silva FM, de Almeida JC, Feoli AM. Effect of diet on adiponectin levels in blood. *Nutr Rev*. 2011 Oct;69(10):599–612.
571. Weickert MO, Pfeiffer AF. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2018 Jan;148(1):7–12.
572. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* (80-). 2018 Mar 9;359(6380):1151–6.
573. Gardner CD, Trepanowski JF, Gobbo LCD, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of low-fat VS low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018 Feb 20;319(7):667–79.
574. Solomon TPJ, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Filion J, Rocco M, et al. A low-glycemic index diet combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec 1;92(6):1359–68.
575. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(1):109.

576. Goyenechea E, Holst C, van Baak MA, Saris WHM, Jebb S, Kafatos A, et al. Effects of different protein content and glycaemic index of ad libitum diets on diabetes risk factors in overweight adults: the DIOGenes multicentre, randomized, dietary intervention trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):705–16.
577. Unger G, Benozzi S, Perruzza F, Pennacchiotti G. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr*. 2014 Dec 1;61(10):533–40.
578. Locateli J, Lopes W, Simões C, De Oliveira G, Oltramari K, Bim R, et al. Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(10).
579. Galarregui C, Navas-Carretero S, González-Navarro CJ, Martínez JA, Zulet MA, Abete I. Both macronutrient food composition and fasting insulin resistance affect postprandial glycemic responses in senior subjects. *Food Funct*. 2021;
580. Gołębek KD, Regulska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11).
581. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med*. 2020 Mar 1;17(3):e1003053.
582. Visuthranukul C, Sirimongkol P, Prachansuwan A, Pruksananonda C, Chomtho S. Low-glycemic index diet may improve insulin sensitivity in obese children. *Pediatr Res*. 2015 Nov 1;78(5):567–73.
583. Joffe Y, Houghton C. A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of

Obesity and Weight Management. *Curr Oncol Rep.* 2016 Jul 1;18(7).

584. Vidal-Ostos F, Ramos-Lopez O, Blaak EE, Astrup A, Martinez JA. The triglyceride-glucose index as an adiposity marker and a predictor of fat loss induced by a low-calorie diet. *Eur J Clin Invest.* 2022 Jan 5;52(1).
585. Haghightdoost F, Amini M, Aminorroaya A, Abyar M, Feizi A. Different metabolic/obesity phenotypes are differentially associated with development of prediabetes in adults: Results from a 14-year cohort study. *World J Diabetes.* 2019 Jun 15;10(6):350–61.
586. Svendstrup M, Allin KH, Sørensen TIA, Hansen TH, Grarup N, Hansen T, et al. Genetic risk scores for body fat distribution attenuate weight loss in women during dietary intervention. *Int J Obes.* 2018 Mar 1;42(3):370–5.

ANEXO 1: RESUMENES ARTÍCULOS.

El índice triglicérido-glucosa como marcador de adiposidad y predictor de la pérdida de grasa inducida por una dieta hipocalórica

European Journal of Clinical Investigation, Ref Doi: 10.1111/eci.13674

Factor de Impacto: 5.722

ISI Journal Citation Repots © Ranking 2021: Q1.

Introducción y objetivo: El objetivo de este estudio es investigar el papel putativo del índice de triglicéridos-glucosa (índice TyG), calculado como $\text{Ln} [\text{TG (mg/dL)} \times \text{Glucosa (mg/dL)}/2]$ y los indicadores derivados como predictores de los cambios en la adiposidad y la pérdida de peso tras una intervención con una dieta baja en calorías (LCD).



Métodos: A un total de 744 participantes adultos del estudio de intervención multicéntrico DIOGenes se les prescribió una LCD (800 kcal/día) durante 8 semanas. La composición corporal y el contenido de grasa al inicio y después de 8 semanas se estimaron mediante DEXA/BIA. Se utilizó regresiones lineales multivariante para estimar la diferencia en ΔPeso_1 (kg), ΔIMC_1 (kg/m^2) y $\Delta\text{Grasa corporal}_{1-2}$ (%) entre el valor basal (punto 1) y después de 8 semanas tras una LCD (punto 2), respectivamente. El índice TyG en el valor basal (TyG_1), después de seguir la LCD durante 8 semanas (TyG_2), o las diferencias del índice TyG entre ambos puntos temporales (ΔTyG_1) se analizaron como predictores de los cambios de peso y grasa.

Resultados: TyG_1 se asoció con ΔPeso_1 (kg) y ΔIMC_1 (kg/m^2), con $\beta=0,812$ ($p=0,017$) y $\beta=0,265$ ($p=0,018$), respectivamente. Asimismo, los valores de TyG_2 estaban inversamente relacionados con $\Delta\text{Grasa corporal}_1$ (%), $\beta=-1,473$ ($p=0,015$). Además, ΔTyG_1 se asoció con ΔPeso_1 (kg) y ΔGrasa_1 (%), $\beta= 0,689$ ($p=0,045$) y $\beta=1,764$ ($p=0,002$), respectivamente. Además, se encontró una asociación entre TyG_2 y la resistencia a la pérdida de grasa ($p=0,015$).

Conclusión: El índice TyG_1 es un buen predictor de la pérdida de peso inducida por la LCD. Además, TyG_2 se relacionó estrechamente con la resistencia a la pérdida de grasa, mientras que los valores de ΔTyG_1 se asociaron positivamente con los cambios en la grasa corporal. Por lo tanto, el índice TyG y las estimaciones derivadas podrían utilizarse como marcadores de las respuestas individualizadas a la restricción energética y un sustituto de los resultados de la composición corporal en entornos clínicos/epidemiológicos en condiciones de obesidad.

Palabras clave: Índice TyG, predictores estadísticos, pérdida de peso, pérdida de grasa, medicina de precisión.

The triglyceride-glucose index as an adiposity marker and a predictor of fat loss induced by a low-calorie diet

Fernando Vidal-Ostos¹ | Omar Ramos-Lopez²  | Ellen E. Blaak³ | Arne Astrup⁴ | Jose Alfredo Martinez^{5,6,7} 

¹Escuela Internacional de Doctorado de la UNED, Madrid, Spain

²Medicine and Psychology School, Autonomous University of Baja California, Tijuana, Mexico

³Department of Human Biology, NUTRIM, School for Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

⁴Department of Nutrition, Exercise and Sports, Faculty of Science, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁵Navarra's Health Research Institute (IdiSNA), Pamplona, Spain

⁶CIBERObn Physiopathology of Obesity and Nutrition, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

⁷Precision Nutrition Program, IMDEA Food Institute, CEI UAM + CSIC, Madrid, Spain

Correspondence

Omar Ramos-Lopez, Medicine and Psychology School, Autonomous University of Baja California, Universidad 14418, UABC, Parque Internacional Industrial Tijuana, 22390 Tijuana, BC, Mexico.
Email: oscar.omar.ramos.lopez@uabc.edu.mx

Funding information

European Commission Food Quality and Safety Priority, Grant/Award Number: FP6-2005-513946. This research was funded by the DIOGENES EU project

Abstract

Background: This study aimed to investigate the putative role of the triglyceride-glucose index (TyG index) computed as $\ln[\text{TG} (\text{mg/dl}) \times \text{glucose} (\text{mg/dl})/2]$ and derived proxies as predictors of adiposity and weight loss changes after a low-calorie diet (LCD) intervention.

Methods: A total of 744 adult participants from the multicentre DIOGenes intervention study were prescribed a LCD (800 kcal/day) during 8 weeks. Body composition and fat content at baseline and after 8 weeks were estimated by DEXA/BIA. A multivariate analysis approach was used to estimate the difference in $\Delta\text{Weight}_{1-2}$ (kg), ΔBMI_{1-2} (kg/m^2) or ΔFat_{1-2} (%) between the basal value (point 1) and after 8 weeks following a LCD (point 2), respectively. The TyG index at baseline (TyG_1), after following the LCD for 8 weeks (TyG_2) or the TyG index differences between both time points (ΔTyG_{1-2}) were analysed as predictors of weight and fat changes.

Results: TyG_1 was associated with $\Delta\text{Weight}_{1-2}$ (kg) and ΔBMI_{1-2} (kg/m^2), with $\beta = 0.812$ ($p = .017$) and $\beta = 0.265$ ($p = .018$), respectively. Also, TyG_2 values were inversely related to ΔFat_{1-2} (%), $\beta = -1.473$ ($p = .015$). Moreover, ΔTyG_{1-2} was associated with $\Delta\text{Weight}_{1-2}$ (kg) and ΔFat_{1-2} (%), $\beta = 0.689$ ($p = .045$) and $\beta = 1.764$ ($p = .002$), respectively. Furthermore, an association between TyG_2 and resistance to fat loss was found ($p = .015$).

Conclusion: TyG_1 index is a good predictor of weight loss induced by LCD. Moreover, TyG_2 was closely related to resistance to fat loss, while ΔTyG_{1-2} values were positively associated with body fat changes. Therefore, TyG index and derived estimations could be used as markers of individualized responses to energy restriction and a surrogate of body composition outcomes in clinical/epidemiological settings in obesity conditions.

KEYWORDS

fat loss, precision medicine, statistical predictors, TyG index, weight loss

La proteína dietética y el índice glucémico controlan la resistencia a la insulina dentro de un programa nutricional para evitar la recuperación de peso tras de la pérdida de peso inducida por restricción energética

Nutrition & Metabolism, Ref Doi: 10.1186/s12986-022-00707-y

Factor de Impacto: 4.654

ISI Journal Citation Reports © Ranking 2021: Q2.

Antecedentes y objetivo: Examinamos el papel de la proteína dietética y el índice glucémico en la resistencia a la insulina (basado en el índice TyG) dentro de un programa nutricional para la pérdida y el mantenimiento del peso.

Métodos: Este estudio analizó a 744 adultos con sobrepeso/obesidad dentro del proyecto DIOGenes. Los pacientes que perdieron al menos el 8% de su peso inicial (0-8 semanas) después de una dieta baja en calorías (LCD) fueron asignados aleatoriamente a una de cinco dietas ad libitum diseñadas para mantener el peso (8-34 semanas): alta/baja proteína (HP/LP) e índice glucémico alto/bajo (HGI/LGI), más un control. El programa nutricional completo (0-34 semanas) incluía tanto LCD como la intervención de dietas aleatorias. El índice TyG se probó como marcador de composición de masa corporal y resistencia a la insulina.

Resultados: En comparación con la dieta LP/HGI, la dieta HP/LGI indujo una mayor pérdida de IMC ($p < 0,05$). Δ TyG se asoció positivamente con la resistencia a la pérdida de IMC ($\beta = 0,343$, $p = 0,042$) durante la etapa de mantenimiento de peso. En los pacientes que siguieron la dieta HP/LGI, TyG (tras LCD) se correlacionó con una mayor pérdida de IMC en el período de 8 a 34 semanas ($r = -0,256$; $p < 0,05$) y durante la intervención de 0 a 34 semanas ($r = -0,222$, $p < 0,05$) periodos. El valor de Δ TyG₁ se asoció con el Δ BMI₂ ($\beta = 0,932$; $p = 0,045$) con respecto a la dieta HP/LGI.

Conclusión: Una dieta HP/LGI es beneficiosa no solo para mantener el peso después de una LCD, sino que también está relacionada con la mejora de IR según lo evaluado por los cambios en el índice TyG. Registro Ensayos Clínicos NCT00390637.

Palabras clave: Resistencia a la insulina; índice TyG; dieta proteica; índice glucémico; mejora metabólica; nutrición de precisión.

RESEARCH

Open Access



Dietary protein and the glycemic index handle insulin resistance within a nutritional program for avoiding weight regain after energy-restricted induced weight loss

Fernando Vidal-Ostos¹, Omar Ramos-Lopez^{2*}, Susan A. Jebb³, Angeliki Papadaki⁴, Andreas F. H. Pfeiffer⁵, Teodora Handjjeva-Darlenska⁶, Marie Kunešová⁷, Ellen E. Blaak⁸, Arne Astrup⁹, J. Alfredo Martinez^{10,11,12} and Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project

Abstract

Background and aim: The role of dietary protein and glycemic index on insulin resistance (based on TyG index) within a nutritional program for weight loss and weight maintenance was examined.

Methods: This study analyzed 744 adults with overweight/obesity within the Diogenes project. Patients who lost at least 8% of their initial weight (0–8 weeks) after a low-calorie diet (LCD) were randomly assigned to one of five ad libitum diets designed for weight maintenance (8–34 weeks): high/low protein (HP/LP) and high/low glycemic index (HGI/LGI), plus a control. The complete nutritional program (0–34 weeks) included both LCD plus the randomized diets intervention. The TyG index was tested as marker of body mass composition and insulin resistance.

Results: In comparison with the LP/HGI diet, the HP/LGI diet induced a greater BMI loss ($p < 0.05$). Δ TyG was positively associated with resistance to BMI loss ($\beta = 0.343$, $p = 0.042$) during the weight maintenance stage. In patients who followed the HP/LGI diet, TyG (after LCD) correlated with greater BMI loss in the 8–34 weeks period ($r = -0.256$; $p < 0.05$) and during the 0–34 weeks intervention ($r = -0.222$, $p < 0.05$) periods. Δ TyG₁ value was associated with Δ BMI₂ ($\beta = 0.932$; $p = 0.045$) concerning the HP/LGI diet.

Conclusions: A HP/LGI diet is beneficial not only for weight maintenance after a LCD, but is also related to IR amelioration as assessed by TyG index changes. Registration Clinical Trials NCT00390637.

Keywords: Insulin resistance, TyG index, Protein diet, Glycemic index, Metabolic improvement, Precision nutrition

Introduction

The World Health Organization defines obesity as a morbid accumulation of body fat often endangering health, which affects more than one billion people worldwide [1].

Hypertrophied and dysfunctional adipose tissue predisposes to the onset and progression of dyslipidemia, type 2 diabetes (T2D), and cardiovascular disease (CVD) [1]. Globally, CVD accounted for more than 50% of deaths in 2019, and is considered the leading cause of disability-adjusted life years around the world [2]. The etiology of CVD is multicausal, involving several risk factors including smoking, age, or unhealthy lifestyles, and morbid manifestations such as arterial hypertension, atherosclerosis, and overweight, among others [1, 3]. Indeed,

*Correspondence: oscaromar.amoslopez@uabc.edu.mx

² Medicine and Psychology School, Autonomous University of Baja California, Universidad 1441B, UABC, Parque Internacional Industrial Tijuana, 22390 Tijuana, B.C., Mexico
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

ANEXO 2: PROTOCOLO PROYECTO DIOGENES.

Study: Diet, Obesity and Genes (DiOGenes)

Title: A randomised controlled trial comparing the effect of reduced-fat diets varying in glycaemic index (high vs. low) and protein content (high vs. normal) on bodyweight in overweight and obese subjects after an initial weight loss

STUDY PROTOCOL

This study is part of the EU-sponsored project DiOGenes (1), which is funded by the EU Sixth Framework Programme under Priority 5: Food Quality and Safety (Web-site: www.diogenes-eu.org) (FP6-513946). DiOGenes comprises 5 strategic Research, Technological and Development (RTD) lines, each with its specific objectives. This protocol describes the dietary intervention study which is to be carried out by RTD line 1 (Obesity and macronutrient composition of the diet).

1. SYNOPSIS

Study

DiOGenes is a randomised controlled dietary intervention study in obese/overweight families (adults and children) in 8 different European countries, testing the efficacy and safety of diets differing in Glycaemic Index (GI) and protein content.

Aims

The main objective of the DiOGenes study is to identify the efficacy of particular diets for protection against weight gain and weight regain, in a susceptible population of obese and overweight individuals and their children. The overall study comprises a 6 to 12 months dietary intervention study in 350 families in 8 European countries (Denmark, the Netherlands, UK, Germany, Spain, Greece, Bulgaria and the Czech Republic), investigating the effect of different dietary components (high/normal protein and high/low GI) on maintenance of weight loss and prevention of weight (re)gain. In Denmark/Netherlands the study will be carried out over 12 months, in about 50 families. The responsiveness of the families to different dietary compositions and effects on body weight control and obesity related risk factors will be assessed during the dietary intervention study, with specific focus on changes in body weight and composition, appetite measures, adipose tissue gene expression and risk factors for cardiovascular disease (CVD) and type-2 diabetes. The role of genetic, environmental, social and cultural factors as well as their interactions with the studied diets on body weight control or development of obesity will also be investigated.

Primary outcome measures for adults are body weight loss maintained (kg), change in body composition, proportion of subjects maintaining > 0, 5 and 10% weight loss, and drop-out rate. Other non-clinical primary measures are to identify biological and psychological traits that determine the family's and individual's responses to the dietary interventions. Secondary end-points are reduction in abdominal obesity, changes in risk factors of type-2 diabetes and CVD and appetite/satiety hormones, and changes in physical activity. Clinical measurements will include in addition the identification and quantification of adipose tissue mRNA and peptide biomarkers. Primary outcome measures for children are changes in the proportion of overweight and obese children at 6 mo, and changes in BMI, and % whole body fat. Secondary end-points for overweight children are reduction in abdominal obesity, changes in waist-hip circumference ratio and blood parameters and changes in physical activity. A sub-study (described below) will assess the effect and safety of the high protein diet in children and adolescents. Dietary effects on bone and kidney health will be assessed and primary safety end-points will include changes in urinary and blood proteins, such as albumin and creatinine.

Subjects

Families where both parents are < 65 years old, and where at least one parent is obese (BMI>30 kg/m²) and the other is overweight (BMI>28 kg/m²) will be offered inclusion in the study with the aim of losing weight and maintaining the weight loss. Families will have 1-3 children, and at least one child aged between 5 and 18 years will be overweight (defined according to Cole *et al.* (2), i.e. with an iso-BMI>25). A total of 150 adult subjects plus children (75 families) will be screened and approximately 135 adults are expected to be included in the initial weight loss phase of the study, with the aim of having a total of 110 subjects for the subsequent randomization to the 5 dietary

arms. This number will provide an anticipated completion of more than 80 subjects at the 12-month visit.

Subjects will be recruited through the department's waiting list, local press or via referrals from local general practices or from other medical departments. Radio/television or newspaper advertising may also be employed if necessary. Eligible subjects will only be included after they have been informed about the study and signed informed consent forms (including children, see Section 11).

Inclusion criteria

Families with 1 obese (BMI>30 kg/m²) and 1 overweight (BMI>28 kg/m²) parent, with 1-3 children, one of whom must be aged 5-18 and overweight (iso-BMI>25). Single-parent families with one obese (BMI>30 kg/m²) parent and minimum 1 overweight child aged 5-18 will also be included.

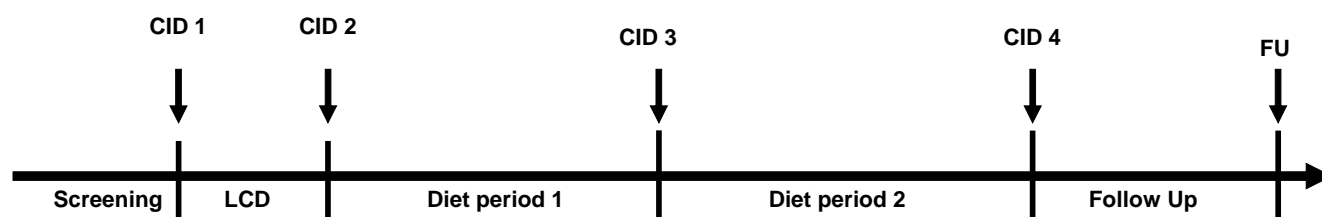
Exclusion criteria

Adults: Body weight changes more than ± 3 kg within the last 2 months, pregnant or lactating women, subjects with heart or coronary diseases, kidney or liver diseases, psychiatric illnesses, systemic infections or endocrine diseases, a history of malabsorption, subjects with any clinical condition that renders them unfit to participate, hypertensive and/or hypercholesterolaemic subjects with pharmacological changes within the last 2 months, systolic blood pressure (SBP) > 160 and/or diastolic blood pressure (DBP) > 100 mmHg, subjects on special diets.

Children: Subjects with systemic infections or chronic disease, or on special diets.

Dietary periods

- 1) Adult subjects only: 8 week Low Calorie Diet (LCD) period (liquid formula diet, 800-1000 kcal/day).
- 2) 6 months dietary intervention period 1 (SUPERMARKET period) followed by
- 3) 6 months dietary intervention period 2 (DIETARY INSTRUCTION period).
- 4) 12 months free-living period with no dietary intervention.



Diets and randomization

Families will be randomised into 5 dietary groups during dietary intervention periods 1 and 2:

Group 1: Normal protein/low GI

Group 2: Normal protein/high GI

Group 3: High protein/low GI

Group 4: High protein/high GI

Group 5: Control diet

The eligible families will be stratified based on centre, number of obese parents and BMI. Within the strata the subjects will be randomized to treatment (and sub-study groups) using a simple block randomization method by a third party having no knowledge of the subjects that may affect the outcome of the study.

Dietary intervention study

All adult subjects will for the first 8 weeks of the study be submitted to an 800-1000 kcal/day LCD diet combined with instructions on behaviour modification. Only families where at least 1 parent has achieved a >8% weight loss will be included in the intervention study. The study consists of a 6-month dietary intervention period (period 1, SUPERMARKET period) where families obtain free food from an on-site supermarket and receive continual dietetic guidance, followed by a further 6-month period (period 2, DIETARY INSTRUCTION period) where families receive dietary and behavioural instruction. Families will regularly visit RVAU/UM throughout the intervention period for weighing and dietary instruction. There are 4 Clinical Investigation Days (CIDs) planned during the study, when anthropometric and other measures will be taken. CID 1 will take place in the 3 weeks prior to the LCD diet. CID 2¹, 3 and 4 will take place in weeks 0, 26 and 52, respectively.

Intervention outcome measures

During the intervention study, questionnaires and 3-day food records will be completed by all adult subjects, and fat biopsies and fasting blood samples will be taken, anthropometric measurements (weight, body composition, etc) and 24h urine collections will be made and oral glucose tolerance tests (OGTT) will be performed. Some adult subjects are involved in specific sub-studies (described in Section 6).

The overweight children (aged 5 - 18) will also complete 3-day dietary records, and will have blood and urine samples taken (but not fat biopsies) for measurement of safety factors and certain hormones, and will also undergo anthropometric measurements (height, weight etc). Normal weight children will undergo anthropometric measurements and have blood and urine samples taken for measurement of safety factors only. All these measures and the visits planned are described in more detail ahead (Section 9).

Compliance monitoring procedures

Before, during and after the intervention, compliance assessment is carried out to evaluate and ensure adherence to the dietary regimens. In addition to self-reported dietary records (adults and children), blood and urinary samples will be taken (adults only) to assure and monitor the adherence to the dietary regimens.

Duration of the study

The study will begin recruitment of families by September 2005 and will start in January 2006 (LCD diet), with a staggering period of about 12 weeks. The 12 months intervention period will be finished in around June 1, 2007 and the final 24-month follow up visit will complete the study in around June 2008.

Ethics

The study will be performed according to the latest version of the Declaration of Helsinki, the UN Convention on the Rights of the Child and the Current International Conference on Harmonization

¹ CID 2 for children will take place in week 4

(ICH) guidelines. Wherever possible, the study will be performed according to the current Good Clinical Practice (GCP) guidelines. An application will be submitted to the regional Ethics Committee and the study will not be undertaken without a positive statement from the committee regarding the study. All subjects (including children where possible) must give verbal and written informed consent before they can be entered into the study.

Insurance

The subjects will be insured via the public patient insurance. 2. LIST OF ABBREVIATIONS

AE	Adverse Event
ANACOVA	Analysis of Covariance
BP	Blood Pressure
BMC	Bone Mineral Content
BMI	Body Mass Index
BMR	Basal Metabolic Rate
CID	Clinical Investigation Day
CVD	Cardiovascular Disease
DBP	Diastolic Blood Pressure
DiOGenes	Diet, Obesity and Genes
DEXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
DLW	Doubly labelled water
FM	Fat Mass
GCP	Good Clinical Practice
GI	Glycaemic Index
ICH	International Conference on Harmonization
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IGFBP-3	IGF Binding Protein-3
LCD	Low Calorie Diet
LTM	Lean Tissue Mass
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
RDA	Recommended Daily Allowance
RTD	Research, Technological and Development
RVAU	Royal Veterinary and Agricultural University
SAE	Serious Adverse Event
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standard Deviation
TBW	Total Body Weight
VAS	Visual Analogue Scales

2. BACKGROUND

Obesity is generally regarded to be the most prevalent nutritional disorder in Europe. As the prevalence of obesity has increased, so have the number of clinical and scientific studies aimed at determining which dietary components are most efficacious for promoting and sustaining weight loss. A large body of evidence has demonstrated that a reduction in dietary fat content under *ad libitum* conditions can produce a modest but clinically important weight loss in 6-12 months (3), and in combination with a slight increase in physical activity can prevent 58% of new cases of type 2 diabetes in high risk obese subjects (4). It is clear, however, that the non-fat component of the diet is also critically important.

The glycaemic index (GI) of carbohydrates has been demonstrated to have importance for cardiovascular risk factors and glycaemic control in diabetics, and has been suggested to play a role in appetite control (5). A number of studies, and several popular diet books, attribute passive over-consumption of energy to a diet with a high GI, and suggest that replacing high GI foods with similar low GI foods can prevent this or lead to a greater loss of fat compared to lean body tissue (5;6). The literature, however, is conflicting. Systematic reviews are equivocal and point to many negative studies that suffer from lack of dietary compliance and standardisation, and lack of statistical power to detect weight changes of clinical relevance and particularly of public health relevance (7;8). It is also pertinent to note that even the concept of GI has been questioned because of its poor reproducibility (GI is affected by fruit ripeness, food particle size, type of a particular food, food processing and cooking methods, for instance) (8). Furthermore, most GI studies to date are of short duration and have been carried out with single food items as opposed to mixed meals. The current study will take these shortcomings into consideration.

Ad libitum diets with high protein content have been shown to enhance satiety (9;10) and increase thermogenesis (11) in a number of smaller studies, and also produce better weight control and weight loss than diets in which the protein is replaced by carbohydrate (12;13). These high-protein diets are challenging the current recommendations (14) and need to be evaluated for efficacy and safety in a large, long-term, strictly controlled intervention trial (13). The Institute of Medicine (15) has recently increased the recommended acceptable daily protein intake for adults to 10-35% caloric intake and for children (aged 4-18) to 10-30%. A previous 6-month study found that a fat-reduced diet with high compared to normal protein enhanced weight loss and provided a greater reduction in intra-abdominal fat stores (12). However this pilot study did not have the statistical power to assess weight differences between groups after 12 months due to inadequate numbers of subjects (16). Moreover, adverse effects of high protein diets on renal function in healthy individuals have not been clearly established to date, and effects on bone are unclear (13). The safety and tolerability of a high protein diet in different age groups thus requires clarification, in particular in children; this will be exerted in the current study.

The rapid increase in childhood obesity which currently affects all European countries is of particular societal concern today. This study is novel because it focuses on the whole family. The aim is to identify the diet most effective for protection against weight gain and weight regain in a susceptible population of obese and overweight individuals and their children. Investigating the diet within the whole family should encourage overweight children to lose weight; indeed some studies have demonstrated that the family based approach to body weight management is most effective for weight loss. In addition the diet most beneficial for risk factors of CVD and type-2 diabetes also

requires clarification (5;14). The uncertainty about the optimal diet composition for the prevention and treatment of obesity is a public health problem which needs to be addressed by a large long-term randomized intervention trial. This is the background for the proposed dietary intervention study, which hopefully will contribute to the knowledge in this area and provide valid evidence that may help decision makers to make appropriate dietary recommendations.

3. DESIGN

This randomised controlled dietary intervention study will involve approximately 50 families in Denmark (75 initially screened, thus allowing for drop-out). Families will comprise at least 1 obese parent ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) and 1 overweight(2) child ($\text{iso-BMI} > 25$); the other parent will be overweight ($\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$). After screening (see Sections 7.1 & 7.2), all adult subjects will initially undergo an 8-week LCD weight loss diet. This will be followed by a 12 months *ad libitum* dietary intervention study (see below), consisting of a 6-month SUPERMARKET period and a 6-month DIETARY INSTRUCTION period. Subsequently there will be a 24-month follow-up after 12 months free-living with no dietary intervention (see Study Flow Diagram, Section 2).

CID 1 will take place in the 3 weeks prior to the LCD diet. This will include (adults) anthropometric measurements, BP, blood sample and 24-h urine collection, fat biopsy, OGTT and analysis of body composition using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), and completion of lifestyle/behavioural questionnaires. For all children, CID 1 will include anthropometric measurements and blood sample/urine collection for safety measures, with additional measures of body composition (DEXA/bioimpedance) and blood samples for hormone analysis for overweight children only.

A number of subgroup investigations (adults only) will also be initiated in the 3 weeks prior to the LCD diet:

Subgroup a: This subgroup will complete a 7-day food record and undergo basal metabolic rate (BMR) and doubly labelled water (DLW) measurements, have physical activity measured by use of a pedometer and have a meal test.

Subgroup b: This sub-group will have one extra fat-biopsy taken on the 3rd day into the LCD diet.

1. 8 week LCD dietary period

The energy restricted LCD diet (for adults only) will consist of 800-1000 kcal/d and the target macronutrient composition of the diet will be 15-20% of total energy from fat, 35-40% from protein and 45-50% from carbohydrate. No energy restriction will be imposed for the children in the enrolled families. During this period, subjects will attend approx. 6 group meetings at the Department where their body weight, adverse events (AE) and concomitant medication will be registered and dietary and behavioural instructions will be given.

Before entering intervention period 1, adult subjects visit the Department for CID 2. This will again include anthropometric measurements, BP, blood sample and 24-h urine collection, fat biopsy, OGTT, analysis of body composition (DEXA scan), and completion of lifestyle/behavioural questionnaires. Families where at least one parent achieves a $>8\%$ weight loss will be randomised to one of the 5 dietary arms.

Subgroup a will complete a 7-day food record and undergo BMR and DLW measurements, have physical activity measured by use of a pedometer and have a meal test.

2. 6 months dietary intervention period 1 (SUPERMARKET period)

Families in which at least one parent has achieved an 8% loss of initial body weight will be randomised to one of 5 dietary arms (see Table 1), including a control group. Subjects enrolled in the 4 intervention groups will be expected to get most of their foods free of charge in the supermarket for the first 6 months of the intervention. The on-site supermarket has fresh, shelved and frozen products, separated according to the dietary design. All food items will be bar-coded and a dietician will scan the barcodes of all the chosen items to monitor macronutrient composition of the diet and will assist in altering the selection to meet the prescribed macronutrient composition. Each food item scanned will be registered in a database in the shop. The calculated energy content of the chosen groceries will not be made known to the subjects. The control group will be instructed to continue their habitual dietary intake whilst shopping in ordinary food shops (thus their food will not be free).

Families in all intervention groups will receive careful, intensive and regular dietary and behavioural guidance during both intervention periods 1 and 2, although the control group will not receive advice regarding dietary composition. The dietary instruction will include family sessions, where instruction will be given to the whole family, including children. The dietician will advise on weight control and reinforce the diet composition through recipes, cooking advice, and behaviour modification in group (several families) and individual meetings (one family). Subjects will be given oral and written instructions relating to the five intervention groups based on an exchange system. The aim is to reach the required macronutrient composition on a daily basis. Hence, individual meals (breakfast, lunch, dinner) may not necessarily have the designated macronutrient composition. During intervention periods 1 and 2, weight maintenance is attempted, though further weight reduction will be allowed, i.e. in all 5 groups, the diet intervention is carried out with less emphasis on the calorie content of the diet (which is *ad libitum*) or the calorie density of the diet, but with major emphasis on adherence to the diet prescribed. Hence, during both periods 1 and 2 it is the diets' ability to satisfy and to regulate appetite and body weight that will be tested.

In week 4 of period 1, the children will visit the Department for their CID 2. This will include (all children) anthropometric measurements and blood sample/urine collection, with additional measures of body composition (DEXA/bioimpedance) for overweight children only.

Before entering intervention period 2, adults and children visit the Department for CID 3, including (adults) anthropometric measurements, BP, blood sample and 24-h urine collection, fat biopsy, OGTT and analysis of body composition (DEXA scan). Measures for children include (all children) anthropometric measurements and blood sample/urine collection, with additional measures of body composition (DEXA/bioimpedance) for overweight children only.

Subgroup a will complete a 7-day food record and undergo BMR and DLW measurements, and have physical activity measured by use of a pedometer.

3. 6 months dietary intervention period 2 (DIETARY INSTRUCTION period)

Families will be followed for another 6-month intervention period (Period 2), although free food will not be supplied and families will be expected to shop in ordinary supermarkets. Throughout this period the subjects will again receive dietary/behavioural instructions. Families will be encouraged to follow the dietary regimens in accordance with their randomization. Also during this phase, weight maintenance is attempted, though further weight reduction will be allowed. At the end of intervention period 2, CID 4 will take place. This will include (adults) anthropometric measurements, BP, blood sample and 24-h urine collection, OGTT and analysis of body composition (DEXA scan). For all children, CID 4 will include anthropometric measurements and blood sample/urine collection, with additional measures of body composition (DEXA/bioimpedance) for overweight children only.

4.1 DIETARY GROUPS

Table 1: Dietary groups during the intervention study.

	Low glycaemic index	High glycaemic index
Normal protein	1	2
High protein	3	4
Control	5	

1. 25-30% of energy from fat, 10-15% from protein and 57-62% from low GI carbohydrates.
2. 25-30% of energy from fat, 10-15% from protein and 57-62% from high GI carbohydrates.
3. 25-30% of energy from fat, 23-28% from protein and 45-50% from low GI carbohydrates.
4. 25-30% of energy from fat, 23-28% from protein and 45-50% from high GI carbohydrates.
5. Control diet, concordant with the family's habitual diet.

High protein content is defined as 25% of energy intake (range 23-28%); although the long term safety of a high protein diet may not be fully evaluated, these percentages were used in a previous 6-month study of high protein intake(12) and are within the acceptable range for both children (10-30%, children aged 4-18) and adults (10-35%) (15). Thus the lower level for protein of 12% of energy intake (range 10-15%) is also within the normal Recommended Daily Allowance (RDA) range for children and adults (15). The protein sources will be primarily of animal origin, such as lean meat and low fat dairy products, but will also include vegetable proteins, such as pulses (beans, lentils and peas), which are usually quite inexpensive.

High GI is concordant with the habitual European diet (5) but may also be linked with increased risk of obesity, therefore the potential adverse effects of this type of diet will be examined within the study. The glycaemic level of the diet will be determined on the basis of international GI tables (17).

4.2 METHOD OF ASSIGNING FAMILIES TO DIETARY GROUPS

The eligible families will be allocated to a dietary intervention group using a simple block randomization procedure with centre, number of obese parents in the family and BMI (greater or less than 34, screening value) as stratification criteria by a third party with no knowledge of the

subjects that may affect the outcome of the study. Approx. 11 families are randomized to each of the 5 dietary intervention groups. The outcome in the dietary intervention groups will be compared to each other and to the control group.

Approx. 6 subjects in each dietary group (3 men and 3 women) will be randomized to **Subgroup a** (7-day food record, BMR and DLW measurements, physical activity using pedometers, meal test). Approx. 7-10 subjects in each dietary group will be randomized to **Subgroup b** (extra fat biopsy day 3 into LCD diet).

Participation by (adult) subjects in the sub-groups is entirely voluntary and separate information sheets and consent forms will be signed.

4.3 BLINDING

Due to the characteristics of the study design where the dietetic guidance of the study subjects is the inherent intervention in the study, any blinding of the dietician or subjects is not possible. Each dietician will be responsible for guidance of subjects in all five dietary intervention groups.

By any analyses of data obtained prior to study termination, it will be assured that these analyses will not influence the ongoing study and hence the final outcome of the study.

These restrictions will be inferred to exclude any bias introduced by the study personnel.

5. SUBJECTS

An estimated 75 families will undergo screening. Thus it is aimed to enrol a total of about 50 families in the dietary intervention study, allowing for drop-out.

5.1 INCLUSION CRITERIA

The inclusion criteria for the families are as follows:

- Families where both parents are < 65 years old, and where minimum one adult parent is obese (BMI>30) and the other parent is BMI>28.
- Families with 1-3 children, where at least one child aged between 5 and 18 years is overweight (defined according to Cole *et al.* (2), i.e. with an iso-BMI>25).
- Single-parent families with one obese (BMI>30) parent and minimum 1 overweight child aged between 5 and 18 years². Any other adult family members (including offspring) are excluded from the study. Children above the age of 16 may be excluded if they so wish.
- Healthy and no regular medication (exception oral contraceptives)
- All ethnic groups are allowed inclusion
- Smoking is allowed, provided subjects do not intend to change their smoking behaviour.
- All subjects should have an overall physical and psychological condition that the investigator believes is in accordance with the overall aim of the study.

5.2 EXCLUSION CRITERIA

The exclusion criteria for the adults are as follows:

² Children below the age of 5 are excluded and should continue to eat according to local dietary guidelines

At enrolment:

- Use of prescription medication marked with N
- Blood pressure above 160/100 mmHg (Subjects with SBP=159 and DBP=99 are allowed inclusion). Well regulated BP (<140/90 mmHg) using drugs is allowed if no change in BP and drug dose within last 3 months.
- Fasting blood glucose >6.1 mM at screening. Re-test is allowed.
- Known untreated hypercholesterolemia (>7 mM). Subjects using drugs for hypercholesterolemia are excluded.
- Known untreated hypertriglyceridemia (>3 mM). Subjects using drugs for hypertriglyceridemia are excluded.
- Drug-treated thyroid diseases (well substituted hypothyroidism is allowed inclusion)³
- food allergies
- special diets (e.g. vegetarian, Atkins) within 2 months prior to study start
- Food intolerance expected to interfere with the study
- Regularly drinking > 21 alcoholic units/week (men), or > 14 alcoholic units/week (women)
- Elite athletes and subjects planning to engage in elite sports (i.e. planning major changes in physical activity during the study).
- Blood donation within the past 3 months before entering the study.
- Weight change of > 3 kg within 2 months prior to Clinical Investigation Day
- Mental disorders
- Eating disorders
- Pregnant or lactating women, or women who are planning to become pregnant within the next 18 months.
- Surgically treated obesity
- Participation in other clinical studies within the last 3 months
- Alcohol or drug abuse (based on clinical judgment)
- Subjects who are unable to give informed consent.
- Subjects with systemic infections
- Subjects with endocrine disease
- Subjects with malabsorption
- Subjects who are unable to engage in a 8 week LCD period

At randomisation:

- Families in which both adults fail to lose min. 8% of initial body weight during LCD period

The exclusion criteria for the overweight children are as follows:

- special diets (e.g. vegetarian, Atkins) within 2 months prior to study start
- food intolerance expected to interfere with the study
- Regularly drinking > 21 alcoholic units/week (male), or > 14 alcoholic units/week (female)
- Blood donation within the past 3 months before entering the study.
- Subjects with systemic infections / chronic disease
- Use of chronic medication, except for conditions like hayfever

5.3 PROCEDURE FOR EXCLUSION/DISCONTINUATION DURING THE STUDY

A subject will be removed from the study treatment based on their own decision or if the investigator finds it medically necessary.

If any child or adult refuses to follow dietary instruction after starting the intervention, the other family members will still be allowed to continue in the study. However, if refusal (by adult or overweight child) occurs before the start of the LCD diet, then the family will not be included in the study.

When a subject decides to discontinue participation in the study, he/she should always be contacted in order to, if possible, obtain information about the reason(s) for discontinuation. Whenever possible, the subjects should return for an unscheduled visit at the time of or soon after discontinuation.

The following procedures should be performed at an unscheduled visit:

- Date of discontinuation
- Reason for discontinuation
- Adverse events
- Recording of any new concomitant drug therapy or any changes to ongoing concomitant drug therapy since last visit, any pharmacological treatment established prior to entrance in this study will be maintained as long as ethically possible
- DEXA scan or bioimpedance (body fat mass, body lean mass)
- Body weight
- Blood pressure
- Waist/hip and sagittal measurements
- Blood sample
- Compliance Questionnaire

Subjects may also be withdrawn from the study because of severe protocol violations.

These subjects will not be included in the analysis and will permanently be dismissed from the study. Reasons for dismissal should be carefully recorded in the source data.

6. STUDY TIME SCHEDULE

The study is planned to initiate recruitment of families by September 2005 and to be started in January 2006 (LCD diet), with a staggering period of about 12 weeks. The inclusion into the randomized period will start around March, 2006 and stop around June 1, 2006. The active 12 months intervention period will be finished at around June 1, 2007 and the final 24-month follow up visit will complete the study around June 2008. Subsequent analysis, data handling and writing of publications will be performed in years 2008-2010.

7. INVESTIGATION AND METHODS

7.1 STUDY VISIT SPECIFIC MEASUREMENTS AND REGISTRATIONS

The study consists of a total of 26 visits for adults and 18 for children. These are listed below. Screenings will be conducted by research coordinators following a written protocol. Candidates for participation will be scheduled for an initial interview. In the face-to-face interview with the family, all family members will be informed of the nature and requirements of the study, including randomization to treatment conditions. Each family member must give informed written consent (adults and children where appropriate) before any study-related procedures are carried out.

7.1.1. ADULT VISITS

7.1.1.1 Visit 1, Screening (between week -12 and -9)

Subjects/families will be allocated a screening number before the screening registrations are carried out. The screening registrations will include:

- Medical history including demographic data and physical examination
- Screening and Eating disorders Questionnaires
- Anthropometric measures: height, weight, etc
- BP
- Fasting glucose will be measured using a finger prick test
- Urine stick test

7.1.1.2 Visit 2, CID 1 (between week -12 and -9)

This baseline examination will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight
 - Waist/hip and sagittal
 - Body composition (DEXA/bioimpedance)
- BP
- Fat biopsy
- Fasting blood samples
- OGTT & VAS scores
- End of day/compliance questionnaire
- Functional questionnaire
- Attitudinal/psychosocial questionnaire
- Food choice questionnaire
- Physical activity scheme
- 3-day diet record including hedonics/hunger questionnaire
- 24-h urine collection

7.1.1.3 Visit 2a (Subgroup a), CID 1a (between week -12 and -9)

- DLW + urine collection
- BMR
- 7-day diet record
- Pedometer

- Meal test
- VAS scores

7.1.1.4 Visit 3-7 during LCD period, (group meetings >3 families) (week -8, -7, -5, -3 and -1)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.5 Visit 3b (Subgroup b) during LCD period, (week -8, day 3)

- Fat biopsy
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.6 Visit 8, randomisation meeting (>3 families) (week 0)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication
- Inclusion/exclusion
- Randomisation

7.1.1.7 Visit 9, CID 2 (individual family meeting) (week 0)

This family meeting (children participation is preferred but not required) following randomisation will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight
 - Waist/hip and sagittal
 - Body composition (DEXA/bioimpedance)
- BP
- Fat biopsy
- Fasting blood samples
- OGTT & VAS scores
- End of day/compliance questionnaire
- Functional questionnaire
- Attitudinal/psychosocial questionnaire
- Food choice questionnaire
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.8 Visit 9a (Subgroup a), CID 2a (week 0)

- DLW + urine collection
- BMR

- 7-day diet record
- Pedometer
- Meal test & VAS

7.1.1.9 Visit 10, individual family meeting (week 2)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication
- 3-day diet record including hedonics/hunger questionnaire

7.1.1.10 Visit 11, individual family meeting (week 4)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication
- 24-h urine collection

7.1.1.11 Visit 12 & 13, individual family meeting (week 6)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.12 Visit 14, (group meetings >3 families) (week 10)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.13 Visit 15, (group meetings >3 families) (week 14)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication
- 24-h urine collection

7.1.1.14 Visit 16 & 17, (group meetings >3 families) (week 18 & 22)

Registrations include:

- Weight

- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.15 Visit 18, CID 3, end of intervention period 1 (week 26)

This family meeting will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight
 - Waist/hip and sagittal
 - Body composition (DEXA/bioimpedance)
- BP
- Fat biopsy
- Fasting blood samples
- OGTT & VAS scores
- End of day/compliance questionnaire
- Functional questionnaire
- Attitudinal/psychosocial questionnaire
- Food choice questionnaire
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication
- 3-day diet record including hedonics/hunger questionnaire
- 24-h urine collection

7.1.1.16 Visit 18a (Subgroup a), CID 3a (week 26)

- DLW + urine collection
- BMR
- 7-day diet record
- Pedometer

7.1.1.17 Visit 19-24, family meeting (week 28, 32, 36, 40, 44 & 48)

Registrations include:

- Weight
- Dietary instruction
- End of day/compliance questionnaire
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.18 Visit 25, CID 4, end of intervention period 2 (week 52)

This family meeting will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight
 - Waist/hip and sagittal
 - Body composition (DEXA/bioimpedance)
- BP
- Fasting blood samples
- OGTT & VAS scores
- Dietary instruction

- Adverse events & concomitant medication
- 3-day diet record
- 24-h urine collection

7.1.1.19 Visit 26, family follow-up meeting (week 104)

Registrations include:

- Weight
- Waist/hip and sagittal
- Dietary instruction (adherence)
- BP
- Adverse events & concomitant medication

7.1.1.20 Early termination

The registrations include (listed by priority):

- Date & reason for discontinuation
- Adverse events & concomitant medication
- Physical examination including BP (only if early termination is due to adverse event)
- Weight
- Body composition (DEXA-scanning/bioimpedance)
- Blood samples
- End of day/compliance Questionnaire
- RTD4 Questionnaires?
- Waist/hip and sagittal measurement
- Nutritional counselling

There will be a maximum volume of 110 ml blood taken on each CID day and max. 2g adipose tissue.

BIDR questionnaire

7.1.2. VISITS FOR CHILDREN (NB: No questionnaires are completed by children)

7.1.2.1 Visit 1, Screening (between week -12 and -9) (all children)

Subjects/families will be allocated a screening number before the screening registrations are carried out. The screening registrations will include:

- Medical history including demographic data and physical examination
- Anthropometric measures: height, weight, etc

7.1.2.2 Visit 2, CID 1 (between week -12 and -9)

This baseline examination will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight (all children)
 - Height (all children)
 - Waist/hip (overweight children only)
 - Body composition (DEXA/bioimpedance) (overweight children aged >12 years only)
- Physical activity scheme

- 3-day diet record (overweight children only)
- Fasting blood samples (all children)
- BP (overweight children only)

7.1.2.3 Visit 3, randomisation family meeting (week 0)

NB: Children participation preferred but optional

Registrations include (all children):

- Weight
- Height
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.2.4 Visit 4, family meeting (week 2)

Registrations include (all children):

- Weight
- Height
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.2.5 Visit 4, CID 2 & family meeting (week 4)

This family meeting will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight (all children)
 - Height (all children)
 - Waist/hip (overweight children only)
 - Body composition (DEXA/bioimpedance) (overweight children aged >12 years only)
- Fasting blood samples (all children)
- Dietary instruction (all children)
- BP (overweight children only)
- Adverse events & concomitant medication (all children)
- 3-day diet record (overweight children only)

7.1.2.6 Visit 5 & 6, family meeting (week 6 & 10)

Registrations include (all children):

- Weight
- Height
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.2.7 Visit 7, family meeting (week 14)

Registrations include (all children):

- Weight
- Height
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.2.8 Visit 8 & 9, family meeting (week 18 & 22)

Registrations include (all children):

- Weight
- Height
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.2.9 Visit 10, CID 3, end of intervention period 1 (week 26)

This family meeting will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight (all children)
 - Height (all children)
 - Waist/hip (overweight children only)
 - Body composition (DEXA/bioimpedance) (overweight children aged >12 years only)
- Fasting blood samples (all children)
- Dietary instruction (all children)
- Adverse events & concomitant medication (all children)
- BP (overweight children only)
- 3-day diet record (overweight children only)

7.1.2.10 Visit 11-16, family meeting (week 28, 32, 36, 40, 44 & 48)

Registrations include (all children):

- Weight
- Height
- Dietary instruction
- Adverse events & concomitant medication

7.1.2.11 Visit 17, CID 4, end of intervention period 2 (week 52)

This family meeting will register the following parameters:

- Anthropometric measures including:
 - Weight (all children)
 - Height (all children)
 - Waist/hip (overweight children only)
 - Body composition (DEXA/bioimpedance) (overweight children aged >12 years only)
- Dietary instruction (adherence) (all children)
- Fasting blood samples (all children)
- Adverse events & concomitant medication (all children)
- BP (overweight children only)
- 3-day diet record (overweight children only)

7.1.2.12 Visit 18, family follow-up meeting (week 104)

Registrations include:

- Weight (all children)
- Height (all children)
- Waist/hip (overweight children only)

- Dietary instruction (adherence) (all children)
- Adverse events & concomitant medication (all children)

7.1.2.13 Early termination (overweight children only)

The registrations include (listed by priority):

- Date and reason for discontinuation (all children)
- Adverse events & concomitant medication
- Physical examination including BP (only if early termination is due to adverse event)
- Weight
- Body composition (DEXA-scanning/bioimpedance)
- Blood samples
- Diet registration (3 days)
- Waist/hip measurement
- Nutritional counselling

There will be a maximum volume of 25 ml blood taken on each CID day from children.

7.2 METHODS OF PRIMARY EFFECT PARAMETERS

7.2.1 BODY WEIGHT

Weight will be recorded to the nearest 0.1 kg. On CID 1-4, the subject must only be wearing underwear and weight should be measured in the morning in a fasting condition and with an empty bladder. At all other visits, the only requirement is that subjects should be weighed without coat & shoes. The weight will be recorded in source data at each visit using the same (or similar) calibrated scale.

7.2.2 HEIGHT

Height will be measured with a wall-mounted stadiometer to the nearest 0.5 cm without shoes. Height will be measured for adults once at screening, and at each visit for children.

7.2.3 BODY COMPOSITION

Body composition will be determined for adults and overweight children 4 times during the study, on CID 1-4, by DEXA or bioimpedance

A DEXA scanner (Lunar Radiation Co., Madison, Wisconsin, USA) will be used to determine lean tissue mass (LTM), fat mass (FM), bone mineral content (BMC) and total body weight (TBW). All scans will be performed using the appropriate scan velocity, depending on body weight and sagittal height. The expected scan time is 5-10 min. The subjects will receive 0.04 – 0.08 mrem of radiation pr. scan.

All subjects will be scanned in a fasting condition and only wearing light clothing. The total scan area will measure 61 cm x 196 cm. For subjects exceeding the grid, DEXA scans will be performed by excluding the outermost part of the arm and/or the thigh.

The subjects will be wrapped in a broad belt, made of coarse tightly woven cloth and closed using Velcro straps to maintain their position during the scan.

The same (or similarly competent) scan-operator will be used throughout the study.

The same scan-analyzer will be used throughout the study, to avoid variation in analysis of the scan results. Quality control and calibration check using the Lunar Aluminum Spine Phantom (LSP) will be performed at least once a week.

DEXA subject information will be handed to the subjects.

7.3 METHODS OF SECONDARY EFFECT PARAMETERS

7.3.1 WAIST AND HIP CIRCUMFERENCE AND SAGITTAL MEASUREMENT

The waist and hip circumference will be determined for adults and overweight children 5 times during the study, on CID 1-4, and during follow-up (week 104). Adults will also have sagittal measurements.

The circumference will be measured to the nearest 0.5 cm with the same tape, if possible, with the subject standing. The subject must only be wearing underwear. The waist measurement will be taken midway between the lower rib and iliac crest at the umbilicus. The waist circumference should be measured in a fasting condition in the morning and with an empty bladder. The subject should breathe normally and the measurement should be taken when the subject is breathing out. The hip circumference will be measured as the largest circumference in the area around the buttocks.

7.3.2 BLOOD LIPID PROFILE

Blood lipids are determined on CID 1-4 for adults only.

Measurements of fasting total HDL, total LDL, VLDL cholesterol, total cholesterol and triglycerides are performed.

7.3.3 BLOOD COAGULATION FACTORS, HORMONES, PEPTIDES & OTHERS

In adults, fasting blood samples for the analysis of coagulation factor VIIc, fibrinogen, C-reactive protein, adiponectin, ghrelin and other relevant peptides, hormones or markers of appetite regulation, body metabolism, inflammatory responses, or obesity related diseases will be taken on CID 1-4. Blood for analysis of various adipokines/cytokines and peptides will be taken on CID 1-3 (adults only), and blood for DNA extraction will be taken on CID 1.

In children, fasting blood samples for the analysis of glucose, insulin, Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), IGF Binding Protein-3 (IGFBP-3) or other relevant markers for growth, appetite regulation, glucose homeostasis, cardiovascular risk etc. will be taken.

7.3.4 GLUCOSE SENSITIVITY

An OGTT will be performed on adult subjects on CID 1-4. Each subject will take a load of 75 g glucose within a 5 min period. The subjects will remain semi-recumbent and resting throughout the procedure, and must fast (except for 1 dL of water) until completion of the test. Blood samples will be obtained for glucose and insulin at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes after drinking the liquid glucose solution. The 0 and 60 min samples will also be analyzed for small and large-sized peptides (i.e. peptidomic/proteomic analyses).

Information about the OGTT-procedure will be given out to the subject. During the OGTT subjective appetite ratings will be made using Visual Analogue Scales (VAS).

7.3.5 BLOOD PRESSURE

Systolic and diastolic BP will be recorded by an automatic device after 5-10 min while resting in a supine position at screening (visit 1), CID 1-4 and during follow-up (week 104) (adults) and on CID 1-4 (overweight children).

7.3.6 PHYSICAL ACTIVITY

This is a 2. outcome measure therefore need to know – how often & what activity scheme used.

7.4 METHODS OF ADIPOSE TISSUE SAMPLING

An adipose tissue sample will be taken on CID 1-3 and 3 days into the LCD diet (Subgroup b only). This will be analysed for mRNA content (genome wide transcriptomic analyses) by RTD line 2, coordinated by Dominique Langin (INSERM UPS U586, BP 84225, 31432 TOULOUSE Cedex 4, France).

7.5 SUBGROUP MEASURES

7.5.1 METHODS FOR DLW ANALYSIS

On CID 1-3 subjects will be dosed with doubly labelled water to estimate daily energy expenditure over 14 days. Urines will be collected before DLW dosing, at 2 and 4 hours post-dose and one aliquot at 11 am on days 13 and 14.

Subjects will receive a stable isotope dose of approximately 0.1g D₂O (99%) and 1g H₂¹⁸ (10%) per kg body weight.

7.5.2 METHODS FOR MEASUREMENT OF BMR

On CID 1-3, respiratory measurements of O₂ and CO₂ will be performed by ventilated hood measurements.

7.5.3 PHYSICAL ACTIVITY & 7-D DIET REGISTRATION

On CID 1-3, physical activity in Subgroup a will be assessed by use of pedometers. During each measurement period subjects will undergo a 7 day recorded food intake, during which time they will wear an activity monitor and assess (once at the end of each day) motivation to eat and mood using a small computerised line-scale system.

7.5.4 MEAL TEST

A meal test will be performed with subjects in Subgroup a on CID 1-2. The subjects will remain semi-recumbent and resting throughout the procedure, and must fast (except for 1 dL of water) until completion of the test.

Information about the meal test procedure will be given out to the subjects. During the meal test subjective appetite ratings will be made using Visual Analogue Scales (VAS).

7.6 METHODS OF SAFETY

NB: The study and study procedures are not expected to result in any adverse effects but if so, these adverse effects are anticipated to be minor. As with any research study, there is a possibility of unforeseeable risks that cannot be anticipated by either the investigators or participants. The study may include risks that are unknown at this time. Physical examinations will be performed before (visit 1 at inclusion) and during the study period if suspicion of side effect or other illnesses are presented.

7.6.1 PHYSICAL EXAMINATION

A brief basic physical examination including questions about medical history, previous drug use, etc. will be performed by a Medical Doctor. The examination results obtained will be recorded as normal/abnormal.

7.6.2 URINE SAMPLE (SPOT)

Spot urine samples will be taken from every adult subject on CID 1. The urine will be analyzed (by stix) to assess the amount of protein, glucose etc. present.

7.6.3 SUB-STUDY FOR SAFETY ASPECT OF HIGH-PROTEIN DIET IN CHILDREN AND ADULTS

This specific protocol will assess the potential risks associated with the high protein diet in both children and adults and will examine potential dietary effects on growth and metabolism in children and adolescents. Potential adverse effects on urinary calcium loss, bone loss or renal function will be assessed. The concentrations of serum urea (carbamide), albumin, osteocalcin and creatinine, and urinary albumin, creatinine and U-NTx will be measured in all intervention children on CID 1, 3 and 4. Serum urea and creatinine, and urinary albumin will in addition be measured on CID 2. Serum urea and urinary albumin, creatinine and U-NTx will also be measured in adults on CID 1, 3 and 4. The safety issue will also be addressed at follow-up (week 104) and the general health status of both children and adults will be assessed and certain parameters (e.g. height and weight in children) again measured. Any observed adverse effects (this applies to both children and adults) will be reported to the Ethical Officer in the DiOGenes Project Board (Professor Ruud ter Meulen, Director of the Institute for Bioethics, Department of Caring Sciences of the University of Maastricht, Netherlands) and action will be taken based on the decisions taken by the Project Board.

7.7 METHODS OF COMPLIANCE

7.7.1 NUTRITIONAL COUNSELLING

Nutritional counselling will be given at all main-group visits during and after the LCD diet.

7.7.2 3-DAY DIET REGISTRATION

On CID 1-4, adult subjects and overweight children will be instructed to register their daily diet in a food diary for 3 days. One of the days should be a day at the weekend. The subjects should not let the registration of food influence their daily diets. Instructions for the diet registrations will be the responsibility of a nutritionist.

7.7.3 REGISTRATION OF THE DIET DURING THE INTERVENTION PERIODS

During the dietary intervention period 1, all subjects (except those in the control group) will be supplied with all their food to take home from a purpose built shop at the Department of Human Nutrition.

Each food item will possess a bar code, and food items received by the subject will be registered in a database in the shop. This will allow accurate registration of the dietary intake with regard to total energy, energy from protein, fat and carbohydrates, simple sugars, fibre content, alcohol and energy density (calculated without drinks) etc.

Alcohol will not be available from the shop and the subjects are instructed to report their alcohol intake on a weekly basis (i.e. units (12g)/week). The subjects will be instructed to report any undamaged or uneaten food items in the shop within 14 days of purchase.

7.7.4 BLOOD SAMPLES

On CID 1-4, blood samples will be taken for analysis of specifically chosen markers that are expected or shown to differ in the dietary regimens (adults).

7.7.5 24-H URINE SAMPLES

24-h urinary collection (with PABA control) will be performed from every adult subject on CID 1, visit 11 and 14, CID 3 and 4 to assess urinary nitrogen and other relevant markers such as C-peptide. Subjects will be given written instruction on the 24h urinary sampling procedure.

7.8 ADVERSE EVENTS AND REGISTRATION OF ADVERSE EVENTS

An AE is any unfavourable, unintended event (symptom, disease, or abnormal laboratory finding) reported by a subject or observed by the investigator during the trial, which does not necessarily have a causal relationship with the treatment. Any relevant AE and spontaneously reported symptoms must be recorded in the source data at every visit after the initial visit. Follow-up of any AE reported before the last day of the intervention should be performed according to medical indications. All AE will be recorded in the source data with information about the severity, frequency, date of onset, duration and action taken regarding participation in the study. In addition, the investigator must record the relationship between the AE and the intervention and the subject outcome.

The severity of the AE is recorded according to the following scale: Mild = Awareness of sign or symptom, but easily tolerated, Moderate = Discomfort sufficient to cause interference with normal activities and Severe = Incapacitating, with inability to perform normal activities.

A serious adverse event (SAE) is any untoward medical occurrence that:

- Results in death
- Is life-threatening
- Requires patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Results in persistent or significant disability or incapacity
- Is a congenital anomaly / birth defect

The subject must be admitted to hospital in order to be considered as receiving hospital treatment. Hospitalization itself and surgical diagnostic procedures are not AE. Hospitalization for elective surgery in a pre-existing condition that has not worsened during study participation is not an AE. A distinction should be drawn between serious and severe adverse events. A severe event is a major event of its type, but is not necessarily considered serious. For example, nausea, which persists for several hours, may be considered severe nausea, but not a SAE. On the other hand a stroke, which results in, only a limited degree of disability may be considered a mild stroke, but would be a SAE. Thus, a serious or non-serious event also refers to the nature of the event, in addition to the severity of an event.

In case of a SAE the responsible study investigator (i.e. Arne Astrup, RVAU, Denmark, Coordinating Centre for RTD1) must be informed immediately by telephone and/or in writing, within 24 hours.

At least the following data are required for an immediate/expedited SAE report:

- Patient identification (initials, date of birth, patient number)
- Description of the SAE (symptoms, diagnosis). Every clinical finding in this context has to be reported completely.
- Seriousness of the SAE ("mild", "moderate", "severe") and reasons for the decision

- Causal relationship with the study participation ("probable", "possible", "not related", "not assessable")

In case of death during the study, a report of a post mortem examination has to be made. The investigator will notify the Ethics Committee according to the ICH-Guidelines "Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting" and "Note for Guidance on Good Clinical Practice" (ICH GCP).

7.8.1 REGISTRATION OF CONCOMITANT TREATMENT

Relevant concomitant treatment must be registered in the source data. All concomitant treatments that are necessary for the subject's welfare and which do not fall outside the terms of the protocol may be continued during the trial. Increase in dosage as well as introduction of new medications during the trial must also be reported as an AE.

7.8.2 PREGNANCY

Subjects who become pregnant during the study will be excluded (but the rest of the family will be allowed to continue).

7.9 STUDY MATERIAL & QUESTIONNAIRES (ADULTS ONLY)

7.9.1 LCD DIET

The diet used for the 8-week LCD weight loss period will be purchased from a manufacturer of LCD diets. The items used will include powder diets and/or snack bars.

7.9.2 DIETARY INTERVENTION PERIOD 1

All dietary items will, if possible, be sponsored by local food manufacturers.

7.9.3 SCREENING QUESTIONNAIRE

This includes questions relating to previous dieting experience, health, education, weight and lifestyle habits.

7.9.4 EATING DISORDER QUESTIONNAIRE

This will be used during screening to identify subject eating disorders.

7.9.5 FUNCTIONAL QUESTIONNAIRE

This will be used on CID 1-3 to measure possible changes in mental performance (cognitive functioning) during and after weight loss.

7.9.6 ATTITUDINAL/PSYCHOSOCIAL QUESTIONNAIRE

This will be used on CID 1-3. It includes questions relating to behavioural and psychosocial factors (self efficacy, family coherence, motivation, etc), behaviour related to weight control, a Quality of Life questionnaire and the Stunkard 3-factor eating questionnaire (restraint, disinhibition and hunger).

7.9.7 FOOD CHOICE QUESTIONNAIRE

This will be used on CID 1-3 to measure changes in food choices or preferences relating to the degree of satiety, whether sweet or savoury etc. It will be administered to 65 subjects at each centre during the OGTT (before and 30 min after the glucose load) and to 30 subjects (subgroup a) during

the meal test (before and 30 min after the meal). The questionnaire has 2 components: a Forced Choice Photographic Questionnaire and a Food Preference Checklist.

7.9.8 HEDONICS/HUNGER QUESTIONNAIRE

This scheme is part of the food diaries and will ask questions about social factors related to eating.

7.9.9 END OF DAY QUESTIONNAIRE

This will be used on CID 1-3 and weighing days approximately every other week. It will be completed in the subject's own home (on their own computer) at the end of the day and will ask questions relating to hunger, motivation, mood and subjective sensations/experiences.

7.9.10 BALANCED INVENTORY OF DESIRABLE RESPONDING (BIDR) QUESTIONNAIRE

It measures an individual's tendency to give socially desirable responses.

7.9.11 VAS SCHEMES

Subjective appetite ratings (hunger, satiety, fullness, prospective food consumption etc) are measured using computerised VAS scores (100mm scale). The scales will be completed on CID 1-3 during the OGTT and meal test (Subgroup a) at specific time points.

8. DATA MANAGEMENT

8.1 DATA QUALITY ASSURANCE

All study data will be entered as source documents. Data recorded in these documents will be collected in accordance with good clinical practice (GCP). All data management will be carried out in accordance with the protocol, GCP and ICH guidelines.

A central Data Hub (RTD6, coordinated by Dr Claus Holst, Copenhagen University Hospitals, Danish Epidemiology Science Centre, Copenhagen, Denmark) will facilitate the integration between RTD lines, by standardization of protocols and data collation, storage of (and access to) RTD line data, rapid and detailed analysis of complex data sets.

8.2 STATISTICAL PROCEDURES

All statistical analysis described in this protocol will be performed by the investigator. All analysis and tabulations will be performed using the latest release of the SAS® or SPSS software or similar statistical software. Appropriate descriptive statistics will be presented for each variable; n=number of patients, mean, median, SD and min-max for continuously distributed variables, and rates and percentages for categorical variables. Statistical tests will be performed using 5% as the nominal level of significance and interval estimates will be constructed using 95% as the level of confidence. Statistical and analytical methods, and sample size considerations are discussed in the following sections. The investigator will make the decisions regarding subjects, or individual values belonging to a patient, to be excluded from the analysis. Subjects will only be excluded from the efficacy analysis when the uses of these are considered a protocol violation, putting the scientific aspects of the trial at risk. The variables that will be statistically tested are given in the Sections concerning primary and secondary variables.

8.2.1 OBJECTIVES OF ANALYSES AND STUDY VARIABLES

To estimate the long term effects (week 26, week 52 and week 104) of an *ad libitum* diet with high or normal protein content and with high or low GI, compared to a control diet.

8.2.2 MAIN OUTCOME MEASURES

The main outcome measures in this study for adults are body weight loss maintained (kg), changes in body composition (DEXA/bioimpedance), proportion of subjects maintaining > 0, 5 and 10% of initial weight loss, and drop-out rate. Main outcome measures for children are changes in the proportion of overweight and obese children at 6 and 12 mo, and changes in age-associated BMI, % whole body fat and drop-out rate.

8.2.3 SECONDARY OUTCOMES

Secondary outcomes (adults) are reduction in abdominal obesity, changes in risk factors of type-2 diabetes and CVD, appetite/satiety hormones, waist-hip and sagittal measurements and physical activity. Secondary outcomes for overweight children are reduction in abdominal obesity, changes in blood parameters and waist-hip circumference ratio, and changes in physical activity.

Other secondary aims of the study (in collaboration with other RTD lines) are to identify biological, genetic and psychological traits that determine an individual's (or family's) response to the diet interventions. Biological traits (including age, gender, body weight and composition, family size, and genetic make-up) will be evaluated as potential moderators of response. Psychological traits (including satiety, diet satisfaction, food craving, dietary restraint, disinhibition, and perceived hunger and quality of life) will be evaluated as potential moderators and/or mediators of response. Interaction terms between diet and biological/psychological traits will be used to examine potential moderators, and tests of direct and indirect effects will be used to test whether psychological traits mediate the relationship between diet and weight regain (e.g., What proportion of the effect of diet on weight regain can be explained by the diet's effect on satiety?). Mediation models will only be considered if a significant effect of dietary intervention is observed in the primary analysis.

8.2.4 STATISTICAL METHODS FOR THE PRIMARY OBJECTIVES

Analysis of Covariance (ANACOVA) will be used to compare the main outcome measures in the intervention groups at week 26 and week 52 using the data from CID2 (after weight-loss, adults) or CID1 (children) as covariate.

Handling of missing values

Since the sample size estimations take into account the drop-outs during the study, sufficient data should be obtained.

The primary analysis of data will be an "intention to treat" analysis (with only actual values presented) and will include only subjects having completed the study. We will also perform sensitivity analyses by examining different models of missing data and describe the range of possible outcomes based on the various models. For example, we will perform a "baseline carried forward" analysis and a "last observation carried forward" analysis as part of the sensitivity analysis.

8.2.5 PRIMARY HYPOTHESIS

The following primary hypothesis can be applied:

H₀: The 1^o outcome (weight, etc) is equal in the intervention groups at week 26 and week 52, when controlling for the value in CID2 (adults) or CID1 (children).

vs.

H₁: The 1^o outcome is different in the intervention groups at week 26 and week 52, when controlling for the value in CID2 (adults) or CID1 (children).

The changes in continuously distributed variables from baseline to week 26 and week 52 within treatment groups will be tested with the paired t-test or the Wilcoxon-Signed-rank test, depending on distribution (all tests two-sided).

All categorical variables will be expressed in contingency tables and analyzed using Fisher's exact test. Survival analysis using the Kaplan-Meier plot and the log-rank test will be used to investigate time to subject withdrawal.

All null hypotheses comparing groups assume equality between the treatment groups while the alternative hypotheses assume that there is a difference (two-sided). All within-group null hypotheses assume no change from baseline to week 26 or week 52 while the alternative hypotheses assume that there is a change (two-sided).

8.2.6 STATISTICAL METHODS FOR SECONDARY OBJECTIVES

ANCOVA will be used to compare the secondary variables at week 26 between treatment groups using the relevant data from CID2 (after weight-loss, adults) or CID1 (children) as covariate.

8.2.7 SAMPLE SIZE ESTIMATION

The primary aim of the study is to investigate the long-term efficacy in terms of change in body weight from baseline to study end. The sample size for the proposed study was chosen to provide sufficient power to detect differences in 26-week weight regain (for primary participants) due to the effects of the different diets. The sample estimation is based on the difference between the intervention and control groups regarding weight change (kg) from baseline to week 26. In the null hypothesis we assume that the interventions groups 1 - 4 are of equal weight at week 26 compared to baseline, while the alternative hypothesis assumes that there exists a difference in weight between the treatment groups. By this covariate method we are able to test the change from baseline to week 26 while controlling for between-group differences in the baseline value.

It is anticipated that weight differences will be smallest between the low vs. high GI diets compared to the low protein vs. high protein diets. Hence the sample size has been calculated on the basis of a previous intervention study on GI (18), which found a non-significant difference in body weight change of 0.6 kg between groups using the unpaired t-test. We assume a 0.4 kg higher weight loss based on 6-month treatment, compared to the 10-week previous intervention study (18). Thus we consider that a weight loss difference of 1 kg is a clinically relevant weight loss and a priori we assume a SD of 2.01 kg.

When assuming a difference between control and intervention group of 1.0 kg (SD 2.5 kg), at least 80% statistical power and a significance level of 5%, N=125 participants per group are required (unpaired t-test). In this model, any effect size above 0.72 kg gives a power of more than 80%.

As most other studied variables in the study are secondary objectives and because the outcome of most of these variables are not easily comparable to previous studies due to the novel design of the study, there are no calculations on sample size for variables other than the primary efficacy parameter, which is weight change to week 26.

Thus, in terms of final outcome, it is accepted that post-hoc analysis will identify that not all measures of other primary or secondary outcomes will necessarily have had the appropriate sample size.

9. ETHICAL ASPECTS

9.1 ETHICS COMMITTEE REVIEW

Prior to starting the study, the investigator will submit the study protocol with the supporting documentation to the local/regional Ethics Committee. The trial is not allowed to start until the local/regional Ethics Committee has approved the protocol, the constitution of which satisfies the local regulatory guidelines. Approval must be obtained in writing and a copy of this approval will be kept at the trial sites.

The Ethics Committee must be consulted whenever new events require a significant change in the protocol or its appendices during the study.

9.2 ETHICAL CONDUCT OF THE STUDY

The study will be conducted in agreement with the relevant international conventions and declarations, including latest versions of:

- The Declaration of Helsinki.
- The Danish Central Scientific Ethical Committee, Guidelines on biomedical experiments,
- UN Convention on the Rights of the Child

The subjects will be insured via the public patient insurance.

9.3 POTENTIAL BENEFITS OF THE PROPOSED STUDY & SAFETY ASPECTS

The benefits to the subjects studied in this research protocol, and to society at large, far surpass the risks. The Diogenes project will have great potential impact on future research in the development of obesity in general, and in the relationships between diet and the development of obesity in general. This study is not designed to treat an illness however subjects in the proposed research will receive several immediate benefits in addition to weight loss. The most important of these is repeated assessment and monitoring of several health factors including BMI, blood lipids, blood pressure, and body composition. The results of these assessments will be made available to the participants. Obesity is an epidemic within Europe and the information obtained from this research might help with future public health strategies and policies for the prevention of weight gain. If successful, this intervention could support the concept that higher levels of dietary protein and low GI foods can play a role in prevention of weight gain and in promotion of weight loss maintenance.

The discomfort of subjects enrolled in the intervention study is in all cases anticipated to be mild and temporary. Risks involved in participation are limited to slight discomfort related to blood sampling/injection, and in cases involving sampling of adipose tissue biopsies (adults only) may involve minor haematomas at the site of sampling. Considering the potential treatment benefits involved in securing genetic information that may lead to the discovery of obesity-relevant genes, we believe that these investigations are justified. The potential risk associated with the dietary components of the intervention study with respect to CVD and diabetes type 2 in adults will be fully addressed during the programme.

9.3 PARTICIPATION OF CHILDREN

The inclusion of children in the dietary intervention is expected to produce a health benefit for the overweight members of this group in terms of weight loss or reduced weight gain. It is considered important to include the children in the intervention and investigate the diet within the whole family as some studies have demonstrated that the family based approach to body weight management is

more effective at helping overweight children to lose weight. Measurements for the children will be minimised, however it will necessary to take some blood samples in order, in particular, to fully address the safety aspect of the diet. This will need to be performed in a sensitive manner to assure cooperation by the children and their parents. Although it is not expected that the high protein diet will pose any risk to either children or adults, nevertheless the effects of such a diet will be carefully monitored and action will be taken in the case of clinically significant AE (see Section 9.8 above). It is important to underline that the high protein diet does not provide more than 28% energy from protein, which is within the acceptable range for both children and adults (15). The Institute of Medicine have also concluded that no clear evidence supports that a high-protein diet increases the risk of CVD or damage to kidneys or bone (15). No adipose tissue biopsies will be taken from children.

Any observed AE during the study (this applies to both children and adults) will be reported to the Ethical Officer in the Project Board and action will be taken based on the decisions taken by the Project Board.

9.4 SUBJECT INFORMATION AND CONSENT

Informed consent must be sought and given freely by each adult subject after being fully informed both verbally and in writing of the course and the aims of the study, effects and possible side effects and risks of study participation. Separate consent forms will be supplied for the sub-studies (subgroup a and b), accompanied by the appropriate explanatory literature. The subject involved must have legal capacity to give consent, must be able to exercise free power of choice and must be provided with a fair explanation of all material information concerning the study.

The subject will be given information on the possibilities of compensation and treatment in case of injury or incapacity attributable to his/her participation in the study. She/he will be assured that the consent may be cancelled and that it is possible to withdraw from the study at any time.

The subject should be told that the participation in the study is confidential, but the subject should be made aware that this participation might be disclosed to a Regulatory Authority.

Both the subject and the investigator will sign the consent form. The subject information consent form should be provided for the subject, a copy being included as an appendix to this protocol.

Informed consent for children under 18 y must be procured from the person(s) having custody. If both parents have custody, consent must be obtained from both of them. Consent must also be obtained from the child itself, if this is not excluded by circumstances. An assessment will be made as to whether the child is mature enough to understand what the experiment involves and what consent means. Even so, the experiment may not be conducted if the child objects to it. If a child is unwilling to undergo (one of) the investigative procedure(s), the investigation will be cancelled, despite initial approval by the parents. The parents will be informed about this in advance and have to agree with this behavioural code. Parents can withdraw their approval of the study of their child(ren) at any moment. A trial subject who is unable to give informed consent is to be informed and be included in a discussion of the experiment to the extent that the subject understands the experimental situation, unless this may harm the subject concerned. In the main, children from the age of 12 and up will be able to meet these requirements. However, a specific assessment must always be made.

9.5 SUBJECT RIGHTS TO TRIAL RESULTS

On the informed consent form, subjects will be able to specify their choice to receive information about genetic markers or findings which may indicate potential or actual health risk. Subjects will be offered counselling if required.

9.6 SUBJECT PRIVACY

The investigator affirms and upholds the principle of the subject's right to protection against invasion of privacy. All source documents and other study related documents will be treated as confidential and will be identified by treatment number, case record form number, subject initials and date of birth. The investigator will hold any information seen as confidential and will not reveal it, except when required by law.

10. SCIENTIFIC PUBLICATION

Scientific publication is primarily the responsibility of the DiOGenes Publications Working Group. Authorship will be included according to the Vancouver Declaration. Reports will be published in relevant international and national peer-reviewed scientific journals, non-scientific journals or other relevant media.

11. MEDICAL ASSISTANCE

Prof. Arne Astrup MD
Prof. Søren Toubro MD

12. SUBJECT REIMBURSEMENT

No remuneration will be paid to trial subjects for their participation in the dietary intervention. However, reimbursement of travel expenses in certain circumstances may be considered.

13. REFERENCES

1. Saris WHM and Harper A. Diogenes: a multi-disciplinary offensive focussed on the obesity epidemic. *Obes Rev* 6, 175-176. 2005.
2. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, and Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320, 1-6. 2000.
3. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WHM, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum intervention studies. *Int J Obes* 2000;24:1545-52.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, and et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N*

- Engl J Med 346, 393-403. 2002.
5. Pawlak DB, Ebbeling CB, and Ludwig DS. Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes. *Obes Rev* 3, 235-243. 2002.
 6. Willett WC. *Eat, drink and be healthy: the Harvard Medical School Guide to healthy eating*. 2002. Simon and Schuster.
 7. Raben A. Should obese patients be counselled to follow a low glycaemic index diet? No. *Obes Rev* 3, 245-256. 2002.
 8. Pi-Sunyer FX. Glycaemic index and disease. *Am J Clin Nutr* 76, 290S-298S. 2002.
 9. Porrini M, Santangelo A, Crovetti R, Riso P, Tesolin G, and Blundell JE. Weight, protein, fat and timing of preloads affect food intake. *Physiol Behav* 62, 563-570. 1997.
 10. Rolls BJ, Hetherington M, and Burley VJ. The specificity of satiety: the influence of foods of different macronutrient content on the development of satiety. *Physiol Behav* 43, 145-153. 1988.
 11. Mikkelsen PB, Toubro S, and Astrup A. The effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein and carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 72, 1135-1141. 2000.
 12. Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, and Astrup A. Randomised trial on protein vs. carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes* 23, 528-536. 1999.
 13. Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G, and Saltzman E. High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev* 60, 189-200. 2002.
 14. Astrup A, Larsen TM, and Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet* 364, 897-899. 2004.
 15. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids (macronutrients)*. 2002. Washington DC, National Academy Press.

16. Due A, Toubro S, Skov AR, and Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial. *Int J Obes* 28, 1283-1290. 2004.
17. Foster-Powell K, Holt SH, and Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 76, 5-56. 2002.
18. Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Bjorck I, Vinoy S, Elmstahl H, Astrup A, Lang V, and Raben A. No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 80, 337-347. 2004.

