

# ALICIA.MARTÍNEZ- JORCANO.FUENTES.TFM.pdf

*by* Alicia MARTINEZ-JORCANO FUENTES

---

**Submission date:** 25-Jul-2025 11:19PM (UTC+0200)

**Submission ID:** 2720521959

**File name:** ALICIA.MART\_C3\_8DNEZ-JORCANO.FUENTES.TFM.pdf (664.43K)

**Word count:** 6232

**Character count:** 40038

# "Diseño de un modelo predictivo del riesgo de obesidad basado en factores genéticos, metabólicos, conductuales y cronobiológicos: integración de la puntuación de riesgo poligénico en adultos"

## <sup>5</sup> TRABAJO FIN DE MÁSTER

## MÁSTER UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN CLÍNICA

**Autora:** <sup>5</sup> Dña. Alicia Martínez-Jorcano Fuentes

**Tutor:** Dr. Pablo Daniel Lapunzina Badía

**Curso académico:** 2024-2025

"Diseño de un modelo predictivo del riesgo de obesidad basado en factores genéticos, metabólicos, conductuales y cronobiológicos: integración de la puntuación de riesgo poligénico en adultos"  
Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25  
Dña. Alicia Martínez-Jorcano Fuentes



# ÍNDICE

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Palabras clave.....	3
Keywords.....	3
Marco teórico.....	3
Factores Genéticos y PRS.....	4
Metabolismo y Sensibilidad a los Carbohidratos.....	5
Alimentación Emocional y Regulación Dopaminérgica.....	5
Cronotipo y Regulación Hormonal.....	6
Enfoque Multidisciplinar (justificación y finalidad del estudio).....	6
Objetivo Principal.....	9
Objetivos Específicos.....	9
Metodología.....	9
Diseño del Estudio.....	9
Población.....	9
Criterios de Inclusión.....	10
Criterios de Exclusión.....	10
Muestreo.....	10
Métodos de recogida de datos.....	10
Variables del Estudio.....	11
Intervención y Seguimiento.....	11
Estrategia de análisis Estadístico.....	11
Aspectos Éticos.....	12
Limitaciones.....	12
Viabilidad.....	12
Cronograma de actividades.....	13
Organización.....	15
Presupuesto.....	16
Resultados esperados.....	18
Conclusiones.....	19
Declaración de uso de herramientas digitales.....	20
Bibliografía.....	21
Anexo de figuras.....	23

## Resumen

<sup>1</sup> La obesidad es una enfermedad multifactorial compleja influenciada por factores genéticos, metabólicos, conductuales y cronobiológicos. La puntuación de riesgo poligénico (PRS) permite estimar la predisposición genética a partir de múltiples variables asociadas a la obesidad. Este trabajo propone el diseño de un modelo predictivo que integre PRS, metabolismo de carbohidratos, cronotipo y alimentación emocional como predictores del <sup>2</sup> índice de masa corporal (IMC) en adultos. A través de un análisis de regresión múltiple, se evaluará el peso de cada una de estas variables y su posible interacción en la determinación del riesgo de obesidad. Este enfoque multidimensional pretende avanzar hacia una medicina personalizada, capaz de mejorar la prevención y el abordaje nutricional en personas con predisposición genética a la obesidad.

## Abstract

Obesity is a complex, multifactorial disease influenced by genetic, metabolic, behavioral, and chronobiological factors. The polygenic risk score (PRS) estimates an individual's genetic predisposition based on multiple obesity-associated variables. This study aims to design a predictive model integrating PRS, carbohydrate metabolism, chronotype, and emotional eating as predictors of body mass index (BMI) in adults. Using multiple regression analysis, the contribution and interaction of each variable in determining obesity risk will be evaluated. This multidimensional approach seeks to advance personalized medicine and improve the prevention and nutritional management of individuals genetically predisposed to obesity.

## Palabras clave

Obesidad, puntuación de riesgo poligénico (PRS), cronotipo, alimentación emocional, modelo predictivo, medicina personalizada.

## Keywords

Obesity, polygenic risk score (PRS), chronotype, emotional eating, predictive model, personalized medicine.

## Marco teórico

<sup>1</sup> El sobrepeso y la obesidad son enfermedades complejas y multifactoriales <sup>2</sup> que han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, en 2020 en España la proporción de población adulta con exceso de peso supera el 50%. Tradicionalmente, se ha estudiado desde un enfoque energético, relacionándola con el desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, estos enfoques han resultado insuficientes para abordar la diversidad de fenotipos y respuestas individuales a los tratamientos. (1, 2)

Sin embargo, en las últimas décadas se ha reconocido que la obesidad resulta de la interacción de múltiples factores, que incluyen predisposición genética, metabolismo, comportamiento alimentario y patrones circadianos, esto debería suponer un cambio en su prevención, enfoque y tratamiento. (3)

El factor genético tiene un alto impacto en la probabilidad de padecer obesidad. Las variaciones monogénicas, aunque son menos frecuentes, tienen un gran efecto en el aumento del peso corporal y del porcentaje graso. Las variaciones poligénicas son más comunes y, abordar la obesidad con este enfoque, nos permitiría tener una imagen más completa de la enfermedad y de su base genética. (4) Se ha estimado que la heredabilidad del índice de masa corporal (IMC) oscila entre el 40% y el 70%, con más de un centenar de genes y variantes implicados en el riesgo del desarrollo de obesidad. (5)

Desde el punto de vista conductual, el sistema de recompensa cerebral, regulado principalmente por la dopamina, y hormonas como la grelina, leptina e insulina regulan el apetito y el gasto energético. Un funcionamiento anormal en la secreción de estas hormonas y su circuito puede potenciar conductas de alimentación compulsiva y favorecer el almacenamiento de grasa (6)

## Factores Genéticos y PRS

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 40 variantes genéticas asociadas a la obesidad. De los estudios del genoma surgen las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), una herramienta que permite predecir el riesgo de desarrollar patologías, personalizar tratamientos y prevenirlas. La PRS estima la carga genética del individuo relacionada

con un rasgo o enfermedad, en este caso, con la obesidad. Se calcula con la suma de los alelos de riesgo del sujeto. (7)

La PRS permite estimar la susceptibilidad genética de una persona a partir de la suma ponderada de múltiples variantes genéticas asociadas a una patología. En el caso de la obesidad, se han identificado más de 100 loci genéticos implicados, siendo el gen FTO uno de los más estudiados. Esta herramienta permite medir el efecto aditivo de múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) con pequeño efecto individual, pero gran influencia colectiva sobre el IMC y la adiposidad corporal. (8)

La puntuación de riesgo poligénico (PRS) basada en variantes de genes como FTO, MC4R, BDNF, GIPR, DGKI, MTOR, AKT3, LEPR y otra variedad de genes permite predecir en cierto grado la susceptibilidad individual a la obesidad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han analizado la contribución genética de manera aislada, sin integrar cómo otros factores pueden modular esta predisposición. (9)

### Metabolismo y Sensibilidad a los Carbohidratos

El metabolismo de los carbohidratos y la sensibilidad a la insulina son determinantes en el desarrollo de la obesidad y viceversa. Variantes en genes como FTO y PPARG no solo se han relacionado con el riesgo genético, sino que también afectan la forma en que el cuerpo procesa la glucosa y responde a la insulina. (10) El genotipo FTO se ha relacionado con una mayor preferencia de alimentos densamente calóricos. (11)

La resistencia a la insulina es otro componente clave en la fisiopatología de la obesidad. Es un marcador temprano de disfunción metabólica. Diversos genes implicados en la señalización insulínica como TCF7L2, IRS1 o ADIPOQ han sido relacionados tanto con la obesidad como con la progresión a diabetes tipo 2, por lo que su integración en modelos predictivos puede aportar valor clínico adicional para identificar perfiles metabólicamente desfavorables. (12, 13)

## Alimentación Emocional y Regulación Dopaminérgica

La conducta alimentaria compulsiva y la adicción a alimentos ultraprocesados han sido asociadas con alteraciones en la regulación de la dopamina. Genes como DRD2 y OPRM1 han sido implicados en la modulación de los circuitos de recompensa, sugiriendo que ciertas variantes genéticas pueden predisponer a comportamientos alimentarios compulsivos. La alimentación emocional se manifiesta como una respuesta a estímulos estresantes, en la cual se busca el alivio mediante la ingesta de alimentos ricos en azúcares y grasas.

El gen OPRM1 ha sido estudiado en sujetos obesos, se ha observado que hay una menor disponibilidad cerebral del receptor opioide mu (MOR). La mayoría de pacientes con obesidad tienen una ingesta excesiva de alimentos. Este mecanismo neurobiológico podría sugerir que al tener una disminución de MOR, estos sujetos buscan suplir este deterioro de la función dopaminérgica con la comida. (14, 15)

## Cronotipo y Regulación Hormonal

El cronotipo, definido como la preferencia por actividades matutinas o nocturnas, ha emergido como un factor relevante en la regulación del metabolismo. Estudios han mostrado que individuos con cronotipo nocturno tienden a experimentar alteraciones en la secreción de hormonas como la leptina y la grelina. Esta alteración afecta a la saciedad y al apetito favoreciendo el consumo de alimentos ultraprocesados y ricos en carbohidratos (16). Los genes CRY1-2, CLOCK, PER1-3 y BMAL1, entre otros, están asociados con la regulación del cronotipo y pueden influir indirectamente en el riesgo de obesidad a través de estas vías hormonales.

Individuos con cronotipo nocturno y privación del sueño, presentan una mayor propensión a consumir alimentos ricos en carbohidratos y ultraprocesados. Esto podría estar relacionado con una alteración en la regulación de la leptina y la grelina, promoviendo una mayor ingesta. Los ritmos alterados impactan en la expresión génica, la secreción hormonal (melatonina, leptina, insulina) y la eficiencia metabólica, desequilibrando el balance energético y aumentando por tanto el riesgo de obesidad. (17, 18)

## Enfoque Multidisciplinar (justificación y finalidad del estudio)

A pesar de los avances en el estudio individual de estos factores, existe una carencia en la literatura de modelos integradores que unan la predisposición genética (PRS) con factores metabólicos, conductuales y cronobiológicos. El planteamiento de este trabajo propone llenar ese vacío mediante la implementación de un modelo de regresión múltiple que analice de manera conjunta la influencia de estas variables en la obesidad. Al integrar datos genéticos, clínicos y de comportamiento, se espera mejorar la capacidad predictiva y ofrecer una herramienta que permita intervenciones personalizadas **en el tratamiento y prevención de la obesidad**. Esta patología cada vez más prevalente, exige integrar todas las dimensiones mencionadas anteriormente para su abordaje individual.

Además, abordar la obesidad desde un enfoque integral y preventivo no sólo tiene valor clínico, sino que también puede traducirse en un uso más eficiente de los recursos sanitarios. Las enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad suponen una carga económica, social y ambiental creciente. Si se logra identificar a tiempo los factores de riesgo mediante un modelo predictivo eficaz, será posible evitar intervenciones costosas e innecesarias, y avanzar hacia un sistema de salud más sostenible y centrado en la prevención y no en el tratamiento posterior a la aparición de la enfermedad.



Figura 1. Diagrama explicativo del diseño de investigación. Nota. Elaboración propia

#### **Hipótesis:**

La integración de factores genéticos (PRS), metabólicos, conductuales y cronobiológicos en un modelo de regresión múltiple permite predecir con mayor precisión el riesgo de sobrepeso y obesidad, identificando combinaciones específicas de variables con mayor impacto en su desarrollo y abriendo la puerta a intervenciones personalizadas.

## Objetivo Principal

Evaluar la influencia combinada de la puntuación de riesgo poligénico (PRS), la sensibilidad a los carbohidratos, la alimentación emocional y el cronotipo sobre el sobrepeso y la obesidad, mediante un modelo de regresión múltiple.

## Objetivos Específicos

- Analizar cómo las variantes genéticas relacionadas con <sup>4</sup> el metabolismo de carbohidratos influyen en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa.
- Evaluar la relación entre los marcadores genéticos de dopamina, los comportamientos de alimentación emocional y adicción a ultraprocesados.
- Investigar la asociación entre las variantes de genes del reloj circadiano, el cronotipo y la regulación hormonal en relación con la obesidad.
- Integrar estas variables en un modelo de regresión múltiple para identificar cuáles tienen mayor peso en la determinación de la obesidad y aportar una perspectiva multidisciplinaria en la predicción del riesgo.

## Metodología

### Diseño del Estudio

Se llevará a cabo un estudio observacional analítico de tipo transversal. Se reclutarán sujetos de la población adulta (18-65 años) y se clasificarán en función de su IMC (sujetos con obesidad y controles con normopeso). El estudio se basará en la recolección simultánea de datos genéticos, metabólicos, conductuales y cronobiológicos.

### Población

Adultos de ambos sexos, de 18 a 65 años, reclutados en centros de salud y hospitales.

**Criterios de Inclusión:**

- Sobre peso y obesidad definida como  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  para el grupo experimental y un  $IMC$  de  $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$  (normopeso) para el grupo control.
- Disponibilidad para someterse a análisis genéticos y evaluaciones dietéticas y hormonales.

**Criterios de Exclusión:**

Enfermedades crónicas no relacionadas con el metabolismo, embarazo, o tratamientos farmacológicos que puedan interferir en la evaluación.

**Muestreo**

Se utilizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, asegurando una muestra representativa mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. El tamaño muestral se calculará con base en estudios previos, estableciendo un poder estadístico del 80% y un nivel de significación del 0.05.

**Métodos de recogida de datos**Datos Genéticos:

Se extraerá ADN a través de muestras de sangre para evaluar el PRS relacionado con la obesidad, considerando variantes en FTO, MC4R, BDNF, GIPR, DGKI, MTOR, AKT3, LEPR, PPARG, TCF7L2, IRS1, ADIPOQ, DRD2, OPRM1, CRY1, CRY2, CLOCK, PER1, PER2, PER3 y BMAL1.

Datos Metabólicos:

A través de una analítica de sangre se medirán parámetros de glucosa e insulina (curva de glucosa, índice HOMA-IR), y perfil lipídico.

Evaluación Conductual y de Cronotipo:

Se aplicarán cuestionarios validados como el Morningness-Eveningness Questionnaire para determinar el cronotipo. (19)

Se recogerán datos sobre alimentación emocional y hábitos alimentarios mediante encuestas y cuestionarios de frecuencia de consumo.

#### Datos Antropométricos:

Peso, talla, perímetro de cintura, IMC, y composición corporal mediante bioimpedancia.

#### Mediciones hormonales:

Niveles séricos de leptina y grelina en ayunas.

#### Otros datos:

Edad, sexo, nivel de actividad física, ingesta calórica con subdivisión de cada macronutriente y antecedentes familiares.

#### **Variables del Estudio**

##### Variable Dependiente:

Obesidad, medida principalmente mediante el IMC.

##### Variables Independientes:

- PRS para obesidad.
- Variantes genéticas en FTO, MC4R, BDNF, GIPR, DGKI, MTOR, AKT3, LEPR, PPARG, TCF7L2, IRS1, ADIPOQ, DRD2, OPRM1, CRY1, CRY2, CLOCK, PER1, PER2, PER3 y BMAL1.

#### **Intervención y Seguimiento**

Puesto que es un estudio transversal no se llevará a cabo una intervención directa ni un seguimiento longitudinal, el procedimiento se basará en una única recogida de datos por cada participante.

#### **Estrategia de análisis Estadístico**

- Se utilizará un modelo de regresión múltiple para determinar la contribución individual y conjunta de las variables independientes sobre la obesidad.
- Primero se realizarán análisis bivariados (correlación de Pearson y regresión simple) para seleccionar variables significativas ( $p < 0.05$ ).

- Posteriormente, se incluirán estas variables en el modelo final, reportando coeficientes beta, intervalos de confianza del 95% y valores p.
- Se evaluará la interacción entre el cronotipo, la alimentación emocional, el metabolismo y sensibilidad a la insulina e hidratos de carbono, la regulación hormonal y dopaminérgica en la relación entre la predisposición genética y la obesidad.
- El análisis se realizará utilizando software estadístico SPSS y se validará el modelo mediante análisis de residuos y pruebas de multicolinealidad.

#### **Aspectos Éticos:**

- El estudio se realizará tras obtener el consentimiento informado de todos los participantes.
- Se garantizará la confidencialidad de los datos y se seguirá la Declaración de Helsinki.
- El estudio se realizará una vez obtenida la aprobación del comité de ética.

#### **Limitaciones:**

Las principales limitaciones previstas de este diseño de investigación son:

- No se permite establecer una relación causal ya que se trata de un diseño transversal
- Posibles sesgos que encontraríamos al implementar el diseño:
  - Sesgo de selección ya que el muestreo se realizaría por conveniencia
  - Sesgo de recuerdo ya que algunos de los datos recogidos son autoinformados, como los cuestionarios de cronotipo o los de alimentación emocional
- Posible limitación de la representatividad genética de la PRS utilizada: hay gran variabilidad genética entre poblaciones, los genes expuestos se han validado mayoritariamente en población europea por lo que se limita su aplicabilidad en otros grupos étnicos. La interacción entre genes, ambiente y conductas culturales es compleja y dinámica, por ello su generalización requeriría adaptaciones específicas en función del contexto socio-cultural y de la población.

#### **Viabilidad:**

La implementación de este modelo predictivo de riesgo de obesidad en entornos clínicos, como en atención primaria, podría suponer un gran reto. Aunque el coste del genotipado ha disminuido en los últimos años, su incorporación en los centros clínicos supone una inversión inicial significativa. Debemos tener en cuenta que además del gasto de recursos, será necesaria la

formación de los profesionales en genética clínica. A pesar de ello, la inversión inicial podría amortizarse en el medio o largo plazo, reduciendo los recursos necesarios y la carga económica y asistencial que actualmente supone la obesidad en el sistema sanitario español. Además, su implementación facilitará la detección temprana de pacientes con alto riesgo y por tanto, se contribuirá a la prevención de enfermedades y complicaciones derivadas de la obesidad que suponen un alto coste y una reducción en la calidad de vida de los pacientes.

### Cronograma de actividades

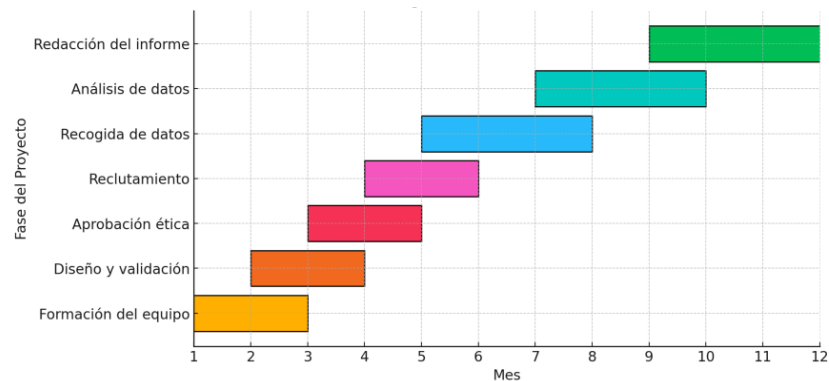


Figura 2. Cronograma de actividades. Nota. Elaboración propia

El proyecto se desarrollará en un periodo de 12 meses. Como se puede observar en el cronograma se distribuyen las fases de forma secuencial y ligeramente solapadas entre sí para optimizar tiempos y recursos. Las fases se estructuran de la siguiente manera:

1. Formación del equipo (Meses 1-3): durante estos primeros meses se reclutará y se formará al equipo de trabajo. En esta fase debe asegurarse la comprensión del diseño, los objetivos y la metodología del estudio.

2. Diseño y validación del protocolo (Meses 2-4): se realizará el diseño detallado del estudio, incluyendo los recursos necesarios, definiendo las variables y elaborando el protocolo de actuación. Esta fase terminará en cuanto haya una validación interna del diseño.
3. Aprobación ética (Meses 3-5): se tramitará la solicitud de aprobación ante el comité de ética correspondiente, cumpliendo con todos los requisitos legales y deontológicos necesarios para la realización de la investigación. Es complicado estimar la duración de esta fase ya que depende de una institución externa. Por ello, se solapará parcialmente con la anterior para minimizar los tiempos de espera sin comprometer el cumplimiento legal.
4. Reclutamiento de participantes (Meses 4-6): cuando se haya obtenido la aprobación ética comenzará el reclutamiento siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la fase 2. Este periodo será crucial para poder obtener y asegurar una muestra de calidad y que la realización del proyecto sea viable.
5. Recogida de datos (Meses 5-8): esta fase se realizará durante un periodo de tiempo más largo que las anteriores ya que incluye la recogida de datos, consultas con participantes, cuestionarios y toma de medidas antropométricas. Se dejará un margen de tiempo considerable por si hubiera que aplazar alguna de las sesiones por factores externos de los participantes.
6. Análisis de datos (Meses 7-10): una vez recopilada la información de la fase anterior se procederá al análisis estadístico de los datos con SPSS.
7. Redacción del informe final (Meses 9-12): en los últimos meses se redactará el informe de la investigación en el que se incluirá: introducción, diseño, metodología, resultados, discusión y conclusiones

## Organización

El equipo de trabajo se compondrá de un investigador principal y múltiples profesionales colaboradores.

- Investigador principal (nutricionista clínico): Diseña y supervisa la totalidad del proyecto, se encargará de gestionar y coordinar el equipo así como de redactar el protocolo del proyecto y el informe final.
- Co-investigador clínico: seleccionará y reclutará a los participantes del estudio, filtrando en base a los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos
- Técnico de laboratorio: se encargará de realizar las extracciones de sangre y muestras de ADN necesarias, así como de ejecutar el genotipado PRS.
- Dietista-nutricionista: Llevará a cabo la realización de los cuestionarios de alimentación emocional y frecuencia de consumo. También realizará la toma de medidas antropométricas y la bioimpedancia. Analizará e interpretará junto al resto del equipo los resultados obtenidos.
- Psicólogo especializado en conductas alimentarias: Revisará y analizará los cuestionarios de alimentación emocional. Analizará e interpretará las conductas compulsivas.
- Bioestadístico: Realizará el análisis estadístico con los cálculos correspondientes y apropiados para el proyecto.
- Coordinador: Se encargará de la logística de citas, gestión administrativa y almacenamiento y seguridad en las muestras. velará por el uso responsable de la privacidad de los datos y las muestras de los participantes.

Respecto a las instalaciones y las técnicas necesarias para llevar a cabo el proyecto son: laboratorio de genómica, laboratorio de bioquímica, sala/consulta para la realización de entrevistas y cuestionarios, Infraestructura informática (ordenadores, servidor institucional, software de gestión de muestras, base de datos segura para la gestión de los datos de los participantes y SPSS para análisis estadístico).

# Presupuesto

La estimación del presupuesto se basa en los principales recursos necesarios para llevar a cabo la implementación de la investigación. Para ello se ha calculado hipotéticamente que este estudio observacional de carácter transversal se realizará en 60 sujetos.

Concepto/Gasto	Coste por participante (€)	Nº sujetos	Total (€)
Genotipado	130	60	7.800
Analítica	80	60	4.800
Cuestionario y gestión	5	60	300
Recogida de datos antropométricos	*Incluido en los sueldos de personal	—	
Sueldos de personal sanitario y técnico	27.500	7	192.500
Software estadístico	Institucional	—	
Margen para imprevistos	—	—	14.378 (7%)
Total estimado	≈ 3.663 €	60	≈ 219.778 €

Tabla 1. Estimación del presupuesto. Nota. Elaboración propia

- Genotipado: para calcular la puntuación de riesgo poligénico será necesario el análisis genético de cada participante. El coste descrito en la tabla incluye el procesamiento de las muestras biológicas y el acceso a la tecnología de genotipado.
- Analítica: incluirá parámetros metabólicos y hormonales necesarios para la realización del estudio. Este cálculo se estima teniendo en cuenta que se trabajará con laboratorios comerciales o académicos.

"Diseño de un modelo predictivo del riesgo de obesidad basado en factores genéticos, metabólicos, conductuales y cronobiológicos: integración de la puntuación de riesgo poligénico en adultos"  
Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25  
Dña. Alicia Martínez-Jorcano Fuentes

- Questionario y gestión: se contempla un gasto de 5 € por participante en el que se incluye la impresión, digitalización y análisis de cuestionarios validados sobre cronotipo, alimentación emocional, frecuencia de consumo de alimentos y estilo de vida.
- Recogida de datos antropométricos: este apartado no supone un coste específico ya que para la estimación del presupuesto se ha incluido dentro de la jornada laboral del personal sanitario encargado del estudio. Las mediciones y análisis de las mismas serán realizadas por nutricionistas durante las consultas programadas.
- Sueldos de personal sanitario y técnico: se estima que será necesario un equipo formado por 7 profesionales con una retribución bruta media de 2.291,66 € al mes para cada uno. Este gasto, además de la recogida de datos antropométricos, incluye la captación de los participantes, la recogida de datos, supervisión clínica, análisis estadístico y coordinación general del proyecto.
- Software estadístico: El análisis de datos se realizará con el software estadístico SPSS, no representará un coste adicional ya que se prevé el uso de licencias institucionales proporcionadas por el centro académico/institución/hospital.
- Margen para imprevistos: se ha añadido un margen del 7 % sobre el coste total estimado para poder cubrir posibles imprevistos durante la implementación de la investigación como, por ejemplo, pérdida o errores en la recogida de muestras, sustituciones de personal, ampliación del tamaño muestral o aumento de precios de los servicios externos contratados. La previsión de un margen para imprevistos permitirá asegurar la realización y continuidad del proyecto a pesar de la aparición de situaciones no contempladas.

El coste estimado del proyecto asciende a 219.778 €, este presupuesto refleja la inversión necesaria para poder llevar a cabo una investigación que integre herramientas de medicina personalizadas con variables clínicas, genéticas y psicosociales de cada individuo.

## Resultados esperados

Se prevé que podría existir una asociación positiva entre la PRS de los genes mencionados en el proyecto relacionados con el cronotipo, alimentación emocional, metabolismo de los carbohidratos y una mayor puntuación del IMC. Estudios previos reportan una heredabilidad del IMC de entre el 40 y el 70 % y la gran utilidad de la PRS para estimar este riesgo. (8)

Los individuos con cronotipo nocturno presentarán alteraciones hormonales en la leptina y grelina que favorecerán la ganancia de masa grasa. Se puede esperar que los patrones de alimentación vinculados al cronotipo nocturno sean de peor calidad: baja densidad nutricional, alta en ultraprocesados y mayor densidad calórica. Los genes asociados a la determinación del cronotipo: CRY1-2, CLOCK, PER1-3 y BMAL1, pueden influir directamente en el desarrollo de la obesidad. (20) Al integrar esta variable en el modelo podría aumentar su eficacia al detectar tempranamente adultos con posibles alteraciones hormonales y hábitos alimentarios desplazados y deficientes.

En relación al <sup>4</sup>metabolismo de carbohidratos, la sensibilidad a la insulina y la respuesta glucémica son predictores clínicos que determinan la eficacia del metabolismo glucídico de los sujetos. Variantes en genes como PPARG, TCF7L2, IRS1 y ADIPOQ se relacionan con el metabolismo de la glucosa y la señalización insulínica. (10, 11) Incluyendo estas variantes en el modelo predictivo se esperaría un aumento significativo en la detección temprana de perfiles con metabolismos desfavorables. Esto permitirá un abordaje nutricional de precisión en el que se adapten las recomendaciones al perfil bioquímico de cada individuo en las etapas iniciales.

Respecto a la alimentación emocional, se estima que las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios mencionados en la metodología del proyecto sean directamente proporcionales al aumento del IMC. Los genes mencionados, DRD2 y OPRM1, se relacionan con conductas compulsivas, búsqueda rápida de recompensas y mayor consumo de ultraprocesados. (14) La importancia de estos resultados esperados ponen de manifiesto la necesidad de incluir esta variable en el modelo predictivo con el fin de conseguir un abordaje multidisciplinar que abarque, además de las variables genéticas y metabólicas, las características psico-nutricionales.

## Conclusiones

La obesidad es una patología compleja, individual y cambiante. Sin embargo, en la práctica clínica habitual su evaluación y tratamiento se limita con frecuencia al historial familiar, factores sociodemográficos y los parámetros clínicos convencionales (IMC, perfil lipídico, antecedentes médicos). Este enfoque univariable, aunque útil, no abarca la amplitud de variables que influyen en el desarrollo y curso de la obesidad.

El modelo integrativo propuesto, al combinar factores genéticos, cronobiológicos, conductuales y metabólicos, podría superar significativamente el poder predictivo del riesgo de obesidad frente al de los modelos univariados actuales que se basan únicamente en parámetros clínicos o genéticos.

Este planteamiento de detección precoz posibilita el diseño de intervenciones nutricionales individualizadas, como planes y educación nutricional ajustadas al perfil genético de cada individuo, programas de modificación de conducta enfocados a la regulación de la alimentación emocional y recomendaciones de crononutrición para sincronizar la ingesta con los ritmos biológicos. De este modo, se optimizaría la eficacia terapéutica, reduciendo la frustración del paciente y mejorando su adherencia a las intervenciones. Además, esta herramienta de prevención y manejo personalizada contribuiría a disminuir en el largo plazo los costes sanitarios derivados de las enfermedades y complicaciones prevenibles derivadas del sobrepeso y obesidad.

El último estudio de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta española determinó que el 55,8 % de los adultos presenta sobrepeso y el 18,7 % obesidad. (1) Estas tasas han mostrado un incremento constante en la última década, con amplias repercusiones en la salud pública, incluyendo un aumento de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y los costes sanitarios asociados. Estos datos ponen de manifiesto que las intervenciones actuales no son suficientes para prevenir o revertir la obesidad. Por lo tanto, es urgente el desarrollo de nuevas estrategias, como el modelo propuesto en este trabajo, que mejoren significativamente la eficacia de las intervenciones.

## **Declaración de uso de herramientas digitales:**

Para la realización de este trabajo se empleó la herramienta de inteligencia artificial Chat GPT como apoyo en la corrección gramatical y la reformulación de algunos segmentos del texto para la mejora del tono y de la cadencia de lectura. También se ha utilizado la herramienta NotebookLM para trabajar sobre la bibliografía, extrayendo resúmenes e ideas claves para contrastar y validar los conceptos expuestos en este trabajo.

Todas las ideas y textos han sido elaborados, revisados y adaptados por la autora del trabajo.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. (s. f.). *Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta española*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recuperado el 23 de marzo de 2025, de [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/prevalencia\\_obesidad.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/prevalencia_obesidad.htm)
2. Hsu, K.-J., Liao, C.-D., Tsai, M.-W., & Chen, C.-N. (2019). Effects of exercise and nutritional intervention on body composition, metabolic health, and physical performance in adults with sarcopenic obesity: A meta-analysis. *Nutrients*, 11(9), 2163. <https://doi.org/10.3390/nu11092163>
3. Han, T. S., Sattar, N., & Lean, M. (2006). Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ*, 333(7570), 695–698. <https://doi.org/10.1136/bmj.333.7570.695>
4. Han, H. Y., Masip, G., Meng, T., & Nielsen, D. E. (2024). Interactions between polygenic risk of obesity and dietary factors on anthropometric outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Nutrition*, 154(12), 3521–3543. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2024.10.014>
5. Golden, A., & Kessler, C. (2020). Obesity and genetics. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 32(7), 493–496. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000447>
6. Khanna, D., Welch, B. S., & Rehman, A. (2022, octubre 20). Pathophysiology of obesity. En *Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>
7. Real, Á. del, & Riancho, J. A. (2023). Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS): Una herramienta en la predicción de enfermedades y la medicina personalizada. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 15(4), 154–159. <https://doi.org/10.20960/revosteoporosmetabminer.00029>
8. Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23, 120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
9. Hemerich, D., Svenstrup, V., Díez Obrero, V., Preuss, M., Moscati, A., Hirschhorn, J. N., & Loos, R. J. F. (2024). An integrative framework to prioritize genes in more than 500 loci associated with body mass index. *American Journal of Human Genetics*, 111(6), 1035–1046. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2024.04.016>

10. Loos, R., & Yeo, G. (2014). The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 51–61. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>
11. Bae, J. H., & Kang, H. (2024). Identification of sweetness preference-related single-nucleotide polymorphisms for polygenic risk scores associated with obesity. *Nutrients*, 16(17), 2972. <https://doi.org/10.3390/nu16172972>
12. Lyssenko, V., Lupi, R., Marchetti, P., Del Guerra, S., Orho-Melander, M., Almgren, P., Sjögren, M., Ling, C., Eriksson, K. F., Lethagen, A. L., Mancarella, R., Berglund, G., Tuomi, T., Nilsson, P., Del Prato, S., & Groop, L. (2007). Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(8), 2155–2163. <https://doi.org/10.1172/JCI30706>
13. Grant, S., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., et al. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 38, 320–323. <https://doi.org/10.1038/ng1732>
14. Joutsa, J., Karlsson, H. K., Majuri, J., Nuutila, P., Helin, S., Kaasinen, V., & Nummenmaa, L. (2018). Binge eating disorder and morbid obesity are associated with lowered mu-opioid receptor availability in the brain. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 276, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.03.006>
15. Wang, G.-J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., et al. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357(9253), 354–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6)
16. Kohsaka, A., Laposky, A. D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshi, C., Kobayashi, Y., Turek, F. W., & Bass, J. (2007). High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabolism*, 6(5), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.006>
17. Halder, S. K., & Melkani, G. C. (2025). The Interplay of Genetic Predisposition, Circadian Misalignment, and Metabolic Regulation in Obesity. *Current obesity reports*, 14(1), 21. <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00613-3>
18. Garaulet, M., & Gómez-Abellán, P. (2014). Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiology & behavior*, 134, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001>
19. Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*, 4(2), 97–110.

20. Bonaccio, M., Ruggiero, E., Di Castelnuovo, A., Martínez, C. F., Esposito, S., Costanzo, S., Cerletti, C., Donati, M. B., de Gaetano, G., & Iacoviello, L. (2023) (on behalf of the INHES Study Investigators). Association between late-eating pattern and higher consumption of ultra-processed food among Italian adults: Findings from the INHES Study. *Nutrients*, 15(6), 1497. <https://doi.org/10.3390/nu15061497>

## Anexo de figuras

1. Figura 1. Diagrama explicativo del diseño de investigación..... Pág. 8
2. Figura 2. Cronograma de actividades ..... Pág. 13

## ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

3%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[editorialgrupo-aea.com](http://editorialgrupo-aea.com)

Internet Source

1%

2

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Internet Source

1%

3

[scielo.isciii.es](http://scielo.isciii.es)

Internet Source

1%

4

[www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

Internet Source

1%

5

Submitted to Universidad Europea de Madrid

Student Paper

<1%

6

[fr.scribd.com](http://fr.scribd.com)

Internet Source

<1%

7

[www.ciberisciii.es](http://www.ciberisciii.es)

Internet Source

<1%

Exclude quotes ☐ On

Exclude matches

< 21 words

Exclude bibliography ☐ On