



# EFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA REGULACIÓN DEL APETITO EN ADULTOS SANOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Estudio NUTAF/NUTAF 2.0

Estudio EDUGUTION/APETEX

José Ignacio Orellana Pecino

Programa de doctorado en Ciencias de la  
actividad física y del deporte





**EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA REGULACIÓN DEL APETITO EN ADULTOS  
SANOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

*Estudio NUTAF/NUTAF 2.0*

*Estudio EDUGUTION*

Tesis Doctoral



Programa oficial de doctorado en Ciencias de la Salud

Facultad de Ciencias de la Educación

Universidad de Cádiz

**José Ignacio Orellana Pecino**

**2024**

**EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA REGULACIÓN DEL APETITO EN ADULTOS  
SANOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

*Estudio NUTAF/NUTAF 2.0*

*Estudio EDUGUTION*







Dr. D. Jesús Gustavo Ponce González

Profesor Titular de Universidad

---

Dpto. Didáctica de la Educación Física, Plástica y Musical

Facultad de Ciencias de la Educación

Universidad de Cádiz

JESÚS GUSTAVO PONCE GONZÁLEZ, PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada "Efecto del ejercicio físico sobre la regulación del apetito en adultos sanos y con Diabetes Mellitus tipo 2" que presenta D. José Ignacio Orellana Pecino al superior juicio del tribunal que designe la Universidad de Cádiz, ha sido realizada bajo mi dirección durante los años 2020-2025, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas que le hacen merecedor del Título de Doctor, siempre y cuando así lo considere el citado Tribunal.

Fdo. Jesús Gustavo Ponce González

PONCE  
GONZALEZ  
JESUS GUSTAVO  
- 48904255E

Firmado digitalmente  
por PONCE GONZALEZ  
JESUS GUSTAVO -  
48904255E  
Fecha: 2025.01.17  
11:48:20 +01'00'

En Cádiz, 16 de enero de 2025





Dr. D<sup>a</sup> Cristina Casals Vázquez  
Profesora Titular de Universidad

---

Dpto. Didáctica de la Educación Física, Plástica y Musical  
Facultad de Ciencias de la Educación  
Universidad de Cádiz

CRISTINA CASALS VÁZQUEZ, PROFESORA TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada "Efecto del ejercicio físico sobre la regulación del apetito en adultos sanos y con Diabetes Mellitus tipo 2" que presenta D. José Ignacio Orellana Pecino al superior juicio del tribunal que designe la Universidad de Cádiz, ha sido realizada bajo mi dirección durante los años 2020-2025, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas que le hacen merecedor del Título de Doctor, siempre y cuando así lo considere el citado Tribunal.

Fdo. Cristina Casals Vázquez

CASALS VAZQUEZ  
CRISTINA - 76640225Q

Firmado digitalmente  
por CASALS VAZQUEZ  
CRISTINA - 76640225Q  
Fecha: 2025.01.20  
17:59:35 +01'00'

En Cádiz, 16 de enero de 2025





El doctorando D. JOSÉ IGNACIO ORELLANA PECINO y los directores de tesis D. JESÚS GUSTAVO PONCE GONZÁLEZ y D<sup>a</sup> CRISTINA CASALS VÁZQUEZ:

Garantizamos, al firmar esta Tesis Doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores al ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Directores de tesis Doctorando

PONCE  
GONZALEZ  
JESUS GUSTAVO  
- 48904255E

Firmado digitalmente  
por PONCE GONZALEZ  
JESUS GUSTAVO -  
48904255E  
Fecha: 2025.01.17  
11:46:13 +01'00'

Fdo. Jesús Gustavo Ponce González

CASALS  
VAZQUEZ  
CRISTINA -  
76640225Q

Firmado digitalmente  
por CASALS  
VAZQUEZ CRISTINA -  
76640225Q  
Fecha: 2025.01.20  
17:58:16 +01'00'

Fdo. Cristina Casals Vázquez

Doctorando

ORELLANA  
PECINO JOSE  
IGNACIO -  
32099190E

Firmado  
digitalmente por  
ORELLANA PECINO  
JOSE IGNACIO -  
32099190E  
Fecha: 2025.01.21  
16:08:19 +01'00'

Fdo. José Ignacio Orellana Pecino

En Cádiz, 16 de enero de 2025



## TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE TABLAS .....	15
LISTA DE FIGURAS.....	16
ABREVIACIONES .....	17
RESUMEN .....	19
INTRODUCCIÓN .....	21
Obesidad en la sociedad actual.....	23
Concepto de hambre y apetito.....	23
Regulación del apetito por el sistema endocrino.....	24
Rol del ejercicio en la regulación del apetito .....	28
Rol del ejercicio a la intensidad del FATmax sobre la regulación del apetito .....	31
Hormonas reguladoras del apetito en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 .....	31
Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad .....	33
OBJETIVOS.....	37
Objetivo general .....	39
METODOLOGÍA.....	41
Diseño y protocolo .....	43
Participantes y reclutamiento .....	43
Procedimientos de medición.....	44
RESULTADOS.....	53
Diferencias entre hombres y mujeres .....	55
Cohorte 1. Relación hormonas del apetito con escala VAS en adultos sanos.....	58
Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS en adultos sanos .....	62
Cohorte 2. Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	65
DISCUSIÓN.....	67
Cohorte 1. Adultos sanos .....	69
Relación hormonas del apetito con escala VAS Pre ejercicio, Post ejercicios y diferencia Pre-Post en adultos sanos.....	69
Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS Pre ejercicio, Post ejercicios y diferencia Pre-Post en adultos sanos .....	77
Cohorte 2. Adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 .....	82
Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS Pre ejercicio, Post ejercicios y diferencia Pre-Post en adultos con DMT2 .....	82
LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	87
Limitaciones .....	89
Fortalezas .....	89
CONCLUSIONES .....	91
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	95

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	99
AGRADECIMIENTOS.....	115

## LISTA DE TABLAS

**Tabla 2.** Características generales de la muestra NUTAF/NUTAF 2.0 y diferencias entre hombres y mujeres

**Tabla 3.** Características generales de la muestra EDUGUTION/APETEX y diferencias entre hombres y mujeres

**Tabla 4.** Modelo de regresión lineal para hormonas Pre ejercicio sin ajuste

**Tabla 5.** Modelo de regresión lineal ajustada por covariables en Pre ejercicio

**Tabla 6.** Modelo de regresión lineal para hormonas Post ejercicio sin ajuste

**Tabla 7.** Modelo de regresión lineal para hormonas en la diferencia Pre-Post ejercicio sin ajuste

**Tabla 8.** Modelo de regresión lineal ajustada por covariables en Pre-Post ejercicio

**Tabla 9.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Pre ejercicio sin ajuste

**Tabla 10.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Post ejercicio sin ajuste

**Tabla 11.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas ajustada por covariables en Post ejercicio

**Tabla 12.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en diferencia Pre-Post ejercicio sin ajuste

**Tabla 13.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas ajustada por covariables en diferencia Pre-Post ejercicio

**Tabla 14.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Pre ejercicio sin ajuste

**Tabla 15.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Post ejercicio sin ajuste

**Tabla 16.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas ajustada por covariables en Post ejercicio

**Tabla 17.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en diferencia Pre-Post ejercicio con ajuste

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Mecanismos cerebrales de recompensa que se activan tras la pérdida de peso corporal.

**Figura 2:** Punto de cruce de la oxidación de hidratos de carbono y grasas.

**Figura 3:** Oxidación de grasas frente a la intensidad del ejercicio.

**Figura 4:** Modelo compensatorio en la ingesta de alimentos de los cambios en la adiposidad corporal.

**Figura 5:** Factores genéticos y ambientales que afectan y conectan la obesidad y la DMT2.

**Figura 6:** Mediciones NUTAF/NUTAF 2.0 y EDUGUTION/APETEX.

## ABREVIACIONES

**DMT2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**FATmax:** tasa máxima de oxidación de grasas

**FC:** frecuencia cardiaca

**GIP:** polipéptido inhibidor gástrico

**GLP-1:** péptido similar al glucagón tipo 1

**IMC:** índice de masa corporal

**MFO:** oxidación máxima de grasas

**MVPA:** actividad física moderada vigorosa

**PI3K:** fosfatidilinositol-3-kinasa

**PYY:** péptido tirosina tirosina

**RER:** relación respiratoria de intercambio de gases

**VAS:** escala visual analógica

**VCO<sub>2</sub>:** producción de dióxido de carbono

**VO<sub>2</sub> máx.:** consumo máximo de oxígeno

**VO<sub>2</sub> pico:** consumo de oxígeno pico

**VO<sub>2</sub>:** consumo de oxígeno



## RESUMEN

La obesidad es una condición caracterizada por la acumulación excesiva de grasa debido a un desbalance energético, influenciada por factores hormonales, nutricionales y de ejercicio físico. Además, el entorno obesogénico actual promueve un consumo excesivo de alimentos, complicando la pérdida de peso y el control del apetito. La regulación del apetito involucra interacciones complejas entre el sistema neuroendocrino y señales de hambre y saciedad, con hormonas orexigénicas, activadoras del apetito, como la grelina y anorexigénicas, supresoras del apetito, como GLP-1, GIP, insulina y leptina. Estas hormonas tienen roles críticos en el metabolismo energético, control del apetito y en el desarrollo de la obesidad. El tejido adiposo juega un papel clave en el almacenamiento y liberación de energía y su mal funcionamiento puede llevar a resistencia a la insulina y, consecuentemente, a la Diabetes Mellitus tipo 2. La resistencia a la leptina, especialmente en personas con Diabetes Mellitus tipo 2, también está vinculada a la regulación del apetito y el riesgo cardiovascular, resaltando la compleja relación entre ejercicio, hormonas y control del apetito.

Este complejo y multifactorial estado hormonal y metabólico, guarda especial relación con el ejercicio físico debido al impacto en la regulación del apetito y la modulación de las respuestas hormonales. El ejercicio físico juega un papel fundamental en la regulación del apetito, afectando tanto en la liberación de hormonas relacionadas con la saciedad y el hambre, como la percepción subjetiva de la ingesta energética. Se ha demostrado que a niveles de esfuerzo superiores al 70% del VO<sub>2</sub> pico, se observa un aumento de hormonas anorexigénicas y una disminución de orexigénicas, contribuyendo a la supresión del apetito. Además, el entrenamiento a intensidades donde se alcanza la máxima oxidación de grasas, denominado FATmax, optimiza la oxidación de grasas, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la masa grasa abdominal. No obstante, existen variaciones individuales en las respuestas hormonales post-ejercicio.

Por tanto, el objetivo general de esta Tesis Doctoral, fue determinar el efecto agudo del ejercicio físico sobre la regulación del apetito y sus hormonas en personas adultas sanas y en personas diagnosticadas de Diabetes Mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad, estudiando la influencia del nivel previo de las hormonas reguladoras del apetito, así como de la capacidad de oxidar grasas durante el ejercicio sobre la autopercepción en la sensación de apetito tanto antes como después de realizar un ejercicio agudo.

Esta Tesis Doctoral incluyó datos tanto de adultos sanos a través del proyecto EDUGUTION como de adultos obesos con Diabetes Mellitus tipo 2 a través del proyecto APETEX evaluando un programa que combinaba educación nutricional y ejercicio físico. Se realizaron análisis y mediciones de composición corporal, actividad física, a intensidades de la oxidación máxima de grasas y hasta la extenuación, y apetito, subjetivo medido en escala VAS y objetivo a través de las hormonas del apetito, tanto antes como después del programa.

Los principales descubrimientos fueron: i) la sensación de saciedad tras el ejercicio no siempre se relaciona con los niveles de las hormonas del apetito, ya que la capacidad de oxidar grasas a intensidad MFO parece influir directamente en el apetito. En personas con Diabetes Mellitus tipo 2, una mayor oxidación de grasas está asociada a una mayor sensación de saciedad, lo que indica que el uso de grasas como fuente de energía puede desempeñar un papel clave en la regulación del apetito; ii) la composición corporal, el estado de salud y el nivel previo de apetito afectan la respuesta del apetito al ejercicio. Factores como la masa muscular, el porcentaje de grasa corporal y enfermedades como la Diabetes Mellitus tipo 2 pueden moderar estos efectos. Además, un mayor apetito previo se relaciona con una menor oxidación de grasas, indicando una estrategia metabólica de conservación de reservas energéticas; iii) el ejercicio, especialmente de alta intensidad, puede influir en el apetito como mecanismo de compensación

energética. En personas sanas, un mayor gasto energético y oxidación de grasas durante el ejercicio suelen aumentar el hambre y las preferencias alimentarias para reponer nutrientes. Sin embargo, en personas con Diabetes Mellitus tipo 2, las restricciones dietéticas, comorbilidades y resistencia a la insulina pueden modificar estas respuestas, alterando la regulación del apetito y el metabolismo; iv) El ejercicio afecta en las sensaciones de apetito tanto en personas sanas como en diabéticos tipo 2. No obstante, en personas sanas, el apetito y las preferencias alimentarias se regulan coherentemente tras el ejercicio, ajustándose al déficit energético. En cambio, individuos con sobrepeso o Diabetes Mellitus tipo 2 presentan disfunciones hormonales y metabólicas que alteran estas señales, llevando a una compensación alimentaria descontrolada y a preferencias alimentarias como recompensa.

Los hallazgos de la presente Tesis Doctoral muestran que el ejercicio físico influye en el apetito mediante mecanismos hormonales, metabólicos y subjetivos, destacando la importancia de la oxidación de grasas en la regulación de la saciedad, especialmente en personas con Diabetes Mellitus tipo 2. Factores como la composición corporal, el estado de salud y el nivel previo de apetito también condicionan la respuesta al ejercicio, siendo más regulada en individuos sanos y más descontrolada en aquellos con disfunciones metabólicas, quienes presentan mayores dificultades para ajustar sus preferencias alimentarias al déficit energético. En conjunto, estos resultados resaltan la importancia de tener en cuenta las características individuales al planificar programas de ejercicio y alimentación, con el objetivo de optimizar la salud metabólica y la regulación del peso corporal.

## INTRODUCCIÓN



## Obesidad en la sociedad actual

La obesidad podemos definirla como un estado de inflamación crónica del tejido adiposo que puede llegar a tener efectos adversos en la salud(1–4). Esta acumulación excesiva de grasa se produce no solo a través de una inactividad física generalizada, sino también por medio de una mala nutrición(3), creando un desbalance energético positivo y conllevando a una acumulación excesiva de grasas en el tejido adiposo(5). El tejido adiposo debe tener una considerable flexibilidad metabólica para hacer frente a los grandes y rápidos cambios en el equilibrio energético durante la alimentación y el ayuno, así como para ajustarse a cambios más a largo plazo que causan la expansión o reducción del tejido adiposo. La masa del tejido adiposo aumenta después de un equilibrio energético positivo crónico, debido a la acumulación de triglicéridos en los adipocitos, lo que aumenta el tamaño de estos y requiere una remodelación estructural(6). El aumento de masa de tejido adiposo y su relación con la obesidad ha sido método de estudio de numerosas investigaciones. La mayor parte de la grasa derivada de los alimentos consumidos se deposita en el tejido adiposo, donde se almacena en forma de triglicéridos. Cuando el tejido adiposo no puede captar el exceso de triglicéridos, el cuerpo sintetiza nuevos adipocitos; el proceso se denomina adipogénesis(1). Este almacenamiento está influenciado por diversos factores que alteran el metabolismo del tejido adiposo, como los factores hormonales, el estado nutricional (incluyendo la ingesta de alimentos y la inanición), los factores estresantes y la actividad física. En situaciones de mayor demanda energética, como durante la actividad física o periodos de privación del alimento, los triglicéridos almacenados se descomponen mediante lipólisis, liberando ácidos grasos libres(3). Mientras el tejido adiposo, principal fuente proveedora y de reservas energéticas(6), pueda gestionar el exceso de energía, se limita el desarrollo de trastornos metabólicos. Sin embargo, los adipocitos que experimentan hipertrofia pueden volverse resistentes a la insulina y mostrar una capacidad reducida para almacenar lípidos correctamente. Cuando estas capacidades de almacenamiento se superan, los lípidos se acumulan en células musculares y hepáticas, induciendo resistencia a la insulina(1,3,7). No obstante, el tejido adiposo no solo sirve como almacén de energía, actualmente, se considera un tejido altamente especializado que desempeña una importante función endocrina a través de la síntesis y secreción de numerosas moléculas bioactivas(3,8).

La obesidad y el apetito están estrechamente relacionados, ya que el control del hambre y la saciedad desempeña un papel crucial en el mantenimiento del peso, en la que posibles alteraciones de las señales del apetito pueden crear desequilibrios.

## Concepto de hambre y apetito

El hambre se refiere a la disposición para consumir alimentos sólidos o líquidos, mientras que la sed y los apetitos específicos son las disposiciones para consumir agua y nutrientes específicos en cualquier forma en que se presenten(9). Por otro lado, la sensación de saciedad representa la reducción de esta disposición conductual como resultado del acto de consumir alimentos(9). La regulación del apetito, por tanto, implica una compleja red de interacciones entre hambre, saciedad, procesos de recompensa y procesos de control cognitivo(10,11).

Debido a que la nutrición es esencial para nuestra supervivencia, hemos desarrollado sistemas de recompensas eficaces que aumentan nuestra atención y deseo hacia los alimentos, así como el disfrute de comer. Estos procesos pueden inducirnos a consumir alimentos sin señales de apetito o sin adecuación de los nutrientes necesarios, estableciendo un desbalance desde un punto de vista metabólico(12). El sistema de recompensa alimentaria tiene la capacidad de suprimir la señal de saciedad, lo que nos permite ingerir alimentos incluso en ausencia de

hambre, disminuyendo nuestra capacidad para regular la cantidad de comida ingerida, pudiendo provocar un aumento de la ganancia de masa corporal y desarrollar sobrepeso u obesidad. Además, los antojos de alimentos y la respuesta a las señales de alimentos aumentan en las personas que siguen una dieta con restricción de energía, siendo este efecto es más pronunciado en las personas con obesidad(11,13). Esta dinámica se presenta como un desafío significativo debido a los entornos obesogénicos en los que se mueven las sociedades avanzadas de hoy en día, caracterizados por la abundancia de alimentos energéticamente densos y una intensa promoción de opciones sabrosas(14), estando en concordancia con la idea acerca de las dificultades que pueden llegar a tener las personas con sobrepeso u obesidad a la hora de realizar una dieta de restricción calórica. Por tanto, no resulta fácil perder peso, simplemente disminuyendo o aumentando la ingesta de calorías, en la práctica influyen toda una serie de factores metabólicos y hedónicos que imposibilitan su fácil aplicación(5), así como toda una serie de hormonas en el apetito que se van liberando para aumentar o suprimir el apetito en función de la circunstancia en la que se encuentre. A pesar de esto, existe una dicotomía ampliamente aceptada que clasifica el apetito en sistemas hedónicos y homeostáticos. Esta distinción surge de la observación de que los organismos tienden a alimentarse cuando experimentan un déficit energético homeostático, pero también pueden buscar alimento incluso en ausencia de una necesidad energética, especialmente cuando se encuentran con alimentos altamente placenteros desde el punto de vista hedónico(15).

## Regulación del apetito por el sistema endocrino

El apetito y la ingesta de alimentos están regulados, también, a nivel fisiológico, por el sistema neuroendocrino, en el que las hormonas reguladoras del apetito desempeñan un papel como mediadoras episódicas del hambre y la saciedad(16). En estas hormonas podemos encontrar aquellas de tipo anorexigénico, supresoras del apetito, y de tipo orexigénicas, activadoras del apetito. El hipotálamo desempeña un papel crucial en la regulación del apetito, siendo una región cerebral fundamental encargada de este control(17,18). Formado por varios núcleos, el hipotálamo establece una relación homeostática entre la alimentación y el metabolismo energético. Este control es bidireccional y responde a diversas señales periféricas transmitidas mediante las hormonas reguladoras del apetito(17,18). Por tanto, la regulación del apetito es un complejo multifactorial en el que se ven involucradas diferentes hormonas; como leptina (hormona adipoquina anorexigénica), grelina (hormona gastrointestinal orexigénica), hormonas intestinales anorexigénicas como el péptido similar a glucagón-1 (GLP-1), polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y péptido tirosina-tirosina (PYY) y hormonas liberadas por el páncreas como la insulina.(17,19,20).

En condiciones en las que no exista ningún tipo de resistencia hormonal o condicionantes que influyan en una regulación habitual del apetito, se experimenta la sensación de hambre como una respuesta natural y fisiológica que señala la demanda del organismo de energía y nutrientes. Esta necesidad se hace evidente cuando los niveles de glucosa en la sangre descienden y el cuerpo requiere más combustible. En consecuencia, se activan señales en el cerebro que generan la sensación de hambre.

### Hormona grelina

Debido al vaciado gástrico, se libera la hormona grelina, ejerciendo influencia sobre el sistema de recompensas junto con la intensificación de la estimulación de las sensaciones olfativas y gustativas, así como en la activación del sistema locomotor (21,22). Esta liberación, produce el aumento del apetito y hambre. La grelina, con su función orexigénica, activa neurocircuitos

hipotalámicos(23). Además de inducir hiperfagia, la grelina estimula la adipogénesis, desempeñando un papel crucial en la homeostasis energética a largo plazo, afectando el metabolismo de la glucosa y contribuyendo al vaciado gástrico(20,21). La grelina tiene efectos fisiológicos que impactan en el metabolismo, participando en la diferenciación de las células musculoesqueléticas para prevenir la atrofia muscular y ofreciendo efectos protectores en el sistema cardiovascular mediante el aumento de la contractilidad miocárdica, al mismo tiempo que interviene en el metabolismo de la glucosa(22,24). En el contexto de la obesidad, los mecanismos específicos de la grelina aún no se comprenden completamente, pero se ha observado su asociación con el aumento de los niveles de glucosa en sangre y el incremento del apetito, lo que contribuye al desarrollo de la obesidad(24). Diversos estudios señalan una correlación entre los niveles circulantes de grelina y la obesidad patológica(24–26). Se postula que la grelina podría establecer conexiones anómalas en el hipotálamo, favoreciendo así el aumento del apetito en contextos relacionados con la obesidad. Esta acción de la grelina, por tanto, conlleva al consumo de alimentos.

#### Hormonas incretinas

Pasados entre 5 y 15 minutos una vez hemos ingerido las calorías gracias a la respuesta del organismo provocado por la grelina, las concentraciones de GLP-1 y GIP aumentan por contacto directo con la mucosa intestinal, pero también de forma indirecta mediante señales tanto neuronales como endocrinas. Ambas hormonas, consideradas como hormonas incretinas, ayudan en la inhibición de alimentos. Las hormonas incretinas son péptidos producidos en el intestino que se liberan tras la ingesta de nutrientes y, junto con la hiperglucemia, estimulan la secreción de insulina(27).

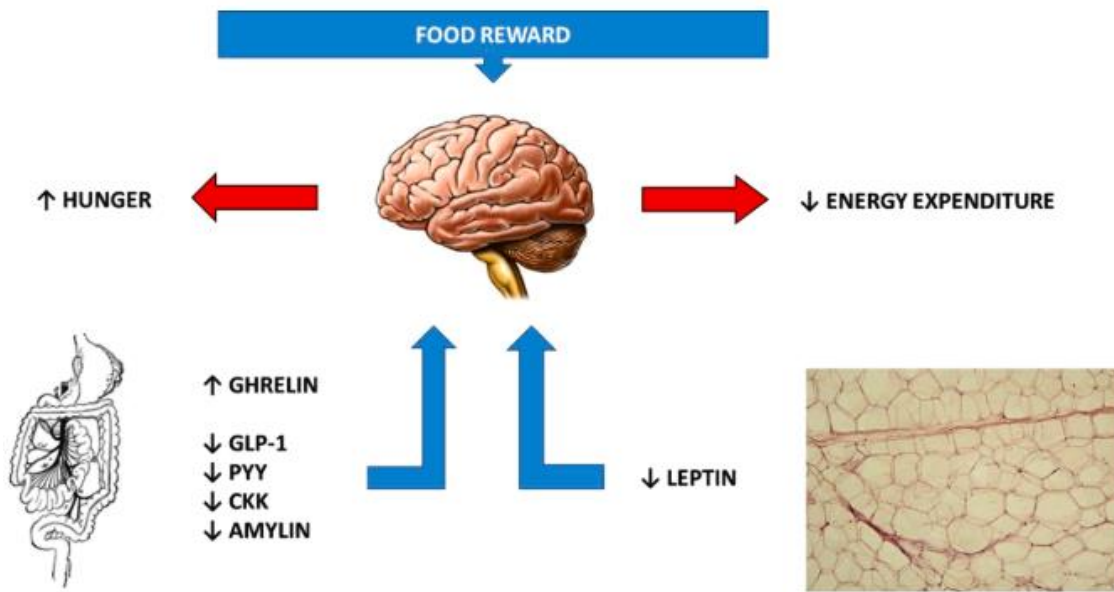
Más concretamente la GLP-1, hormona anorexigénica secretada por las células L del intestino delgado y del colon, estimula la secreción de insulina, inhibe la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico y modula los volúmenes gástricos tanto en ayunas como después de las comidas(28). Además de sus efectos metabólicos, el GLP-1 tiene propiedades cardioprotectoras y neuroprotectoras, reduce la inflamación y la apoptosis y está implicado en procesos cognitivos como el aprendizaje, la memoria, el comportamiento de recompensa y la palatabilidad(29). El GLP-1 es una hormona clave en la regulación de la homeostasis de la glucosa, trabajando en conjunto con la insulina para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre(29). La obesidad ha sido asociada con una respuesta atenuada de GLP-1 después de las comidas en diversos estudios transversales y longitudinales(30–32). Los niveles de GLP-1 antes de las comidas fueron similares entre adultos con sobrepeso u obesidad y controles con peso normal, sin embargo, la respuesta postprandial de GLP-1 fueron significativamente reducidas en sujetos con sobrepeso u obesidad 30 minutos después de las comidas en comparación con los sujetos de control(33).

La hormona GIP es liberada por las células K del duodeno y el yeyuno proximal. Después de la ingesta de nutrientes, la GIP también inhibe la secreción de ácido gástrico y favorece el vaciado gástrico. Además, al igual que la GLP-1, estimula la liberación de insulina en situaciones de hiperglucemia, participa en el metabolismo de los lípidos, activando la lipoproteína lipasa, estimulando la captación de ácidos grasos y promoviendo la síntesis de lípidos en adipocitos(34). La GIP tiene efectos cardioprotectores y contribuye a la regulación de la presión arterial(28,35,36). Se ha demostrado que su administración central y periférica aumenta la actividad neuronal en centros hipotalámicos clave y coincide aguda y crónicamente con una disminución del peso corporal, la ingesta de alimentos y la glucosa en sangre(34).

#### Hormona leptina

Al mismo tiempo, el tipo de alimento, su cantidad, los micronutrientes y macronutrientes que se ingieren, tendrán repercusiones sobre la futura liberación de otras hormonas. En este sentido, cuando el cuerpo detecta un incremento en la cantidad de grasa almacenada en las células adiposas, se produce la liberación de leptina en el torrente sanguíneo(37), la cual parece contrarrestar la acción de la grelina en la ingesta de alimentos. Esto comunica al hipotálamo que el cuerpo cuenta con suficientes reservas y que, por tanto, debe reducir el impulso del apetito. La leptina desempeña un papel fundamental en la regulación del equilibrio energético, controlando la ingesta calórica, el gasto energético y el metabolismo de las grasas para mantener el peso corporal constante (38,39). A través de señales al cerebro, la leptina regula el apetito reduciendo la ingesta de energía, aumentando el gasto energético y, a largo plazo, promoviendo la liberación de hormonas anorexigénicas que suprimen el apetito(17). En consecuencia, la leptina actúa como factor de protección contra la acumulación de grasa y el daño pancreático(40,41). Por tanto, aquellos con niveles saludables de leptina pueden beneficiarse de este efecto protector. Cabe destacar que existe una correlación positiva entre la masa grasa en el cuerpo humano y los niveles séricos de leptina(18), llegando a influenciar las alteraciones genéticas en la leptina o en otros elementos del sistema neural encargados de regular el peso corporal, aproximadamente entre el 10 y el 15 %(42) de los casos de obesidad mórbida en seres humanos(43). En resumen, el incremento en los niveles de leptina reduce la ingestión de energía, incrementa la utilización de energía y conduce a una disminución de las reservas de energía o adiposidad.

Por el contrario, las disminuciones en los niveles circulantes de leptina aumentan la ingesta calórica y reducen el gasto de energía, resultando en un balance energético positivo(44). Durante periodos de exceso o déficit calórico, los niveles de leptina experimentan fluctuaciones, reflejando el equilibrio energético acumulado durante varios días(45). Así, la leptina controla la ingesta de energía en respuesta a cambios acumulativos en el equilibrio energético al enviar señales al cerebro sobre las reservas de grasa del cuerpo(42), sin afectar agudamente la ingesta calórica o la saciedad en comidas individuales(44). Los niveles de leptina, por tanto, aumentan con la progresiva obesidad tanto en hombres como en mujeres(18,33). Sin embargo, existe un dimorfismo sexual ya que, para un mismo índice de obesidad, los niveles de leptina son superiores en mujeres que en hombres(31). Esta disparidad podría deberse al efecto inhibitorio que tiene la testosterona sobre la producción de leptina(46). Dado que las personas obesas presentan mayor cantidad de niveles de leptina, y su función es ayudar a la pérdida de masa grasa inhibiendo el apetito y aumentando el metabolismo, es evidente que la función fisiológica de la leptina en personas obesas no funciona correctamente, provocando un estado de resistencia a la leptina(41,44). De hecho, se investigaron terapias de reemplazo de leptina para abordar la obesidad al inicio de descubrir la terapia, sin embargo, surgió un hallazgo desconcertante, aunque se inyectara mayor cantidad de leptina, no podía realizar bien su función como consecuencia de la resistencia que presenta la leptina en obesidad, caracterizado por una disminución de la receptividad del cuerpo a los efectos supresores del apetito y estimulantes del gasto energético de la leptina(37). Es decir, a medida que aumenta la adiposidad, también aumentan los niveles séricos de leptina de forma crónica, lo que puede llevar al desarrollo de resistencia, implicando que a pesar de tener mayores niveles en sangre, esta no puede realizar su función en el cerebro y en los músculos, ya que parece ser que tienen menores cantidades de receptores de leptina, así como de la vía de señalización de la propia hormona(47).



**Figura 1:** Mecanismos cerebrales de recompensa que se activan tras la pérdida de peso corporal. Abreviaturas: CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón; PYY, péptido tirosina tirosina. Adaptado de Busetto L. et al. 2021(11).

#### Hormona péptido tirosina tirosina

En función de la cantidad de grasa ingerida, el cuerpo libera PYY, otra hormona que promueve la saciedad en el organismo, además de las nombradas anteriormente. El PYY, liberado por las células L enteroendocrinas del intestino delgado distal y el colon, desempeña un papel clave en la regulación de la motilidad gastrointestinal y la absorción. Este péptido ralentiza el vaciado gástrico y el tránsito intestinal, inhibe la secreción gástrica y pancreática, y estimula la absorción de agua y electrolitos(20). Además, el PYY parece modular la liberación de serotonina, un neurotransmisor que influye en la sensibilidad visceral, la motilidad gastrointestinal y la secreción intestinal(28,48). Los efectos anorexogénicos se deben a la ralentización del vaciamiento gástrico, relacionado con la cantidad de grasa en la comida y secretado junto con GLP-1 en el intestino inferior. Los niveles de PYY después de las comidas, máximos en las primeras 2 horas, son proporcionales al tamaño y tipo de la ingesta(49), siendo la grasa el estímulo más fuerte, mientras que los carbohidratos tienen un efecto limitado, especialmente en individuos obesos(50). Las respuestas postprandiales de la hormona PYY son atenuadas en personas obesas, con niveles significativamente menores que los controles tras comidas calóricas crecientes. La pérdida de peso en sujetos obesos, ya sea después de una dieta baja en calorías o a corto plazo, resulta en niveles reducidos de PYY en ayunas y un aumento significativo del hambre(33).

#### Hormona insulina

Por otro lado, la cantidad de glucosa derivada de esta ingesta de alimentos, así como la estimulación por parte de la GLP-1 vista anteriormente, produce la liberación de la insulina para, por un lado, suprimir la secreción de la propia glucosa buscando la regulación de su homeostasis y, por otro, aportar en la supresión del apetito. Así, la insulina, una hormona anorexigénica liberada por las células  $\beta$  del páncreas en respuesta a la ingesta de nutrientes, desempeña un papel clave en la regulación de la energía a nivel periférico y en la homeostasis de la glucosa(51). A través de una vía de señalización que involucra la activación de PI3K (fosfatidilinositol-3-kinasa,

una vía de señalización fundamental en numerosos procesos metabólicos) la insulina suprime el apetito de manera similar a la leptina(17). Concretamente, al igual que la leptina, los niveles circulantes son proporcionales a los niveles de grasa corporal y entra en el cerebro en dicha proporción, contribuyendo a reducir la ingesta de energía mediante la activación de vías catabólicas(52). A medida que aumenta el peso, la secreción de insulina debe aumentar tanto en estado basal como en respuesta a las comidas para compensar la resistencia a la insulina si se desea mantener la homeostasis glucémica normal(53,54). El impedimento de la célula  $\beta$  pancreática para lograr este aumento adaptativo de la secreción de insulina provoca hiperglucemia y probablemente contribuye a la asociación de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) con la obesidad(52). En contraste, la obesidad no es inducida por la deficiencia de insulina(52) como si ocurre con deficiencias en la leptina. No obstante, existe controversia acerca del papel de la insulina en la regulación del apetito a corto plazo, estableciéndose una relación en aquellas personas sanas con normopeso(55). Sin embargo, esta asociación parece debilitarse o desaparecer cuando aumenta el peso corporal(55). La respuesta postprandial a la insulina puede ser una importante señal de saciedad y la resistencia a la insulina del sistema nervioso central en individuos con sobrepeso podría explicar el efecto atenuado que tiene sobre el apetito(55). Una vez se produce la homeostasis hormonal y finaliza la digestión, con su consecuente vaciado gástrico y disminución de glucosa, el cuerpo volverá a enviar señales para volver a producir un incremento del apetito y comenzar con la activación de las señales orexigénicas.

## Rol del ejercicio en la regulación del apetito

A pesar de lo visto hasta ahora, donde existe un complejo muy amplio del apetito tanto a nivel objetivo, con la liberación o supresión de las hormonas, como a nivel subjetivo, con el hambre hedónica y los sistemas de recompensa, para aquellas personas con obesidad que deseen una reducción de la masa grasa, intentar controlar la variable multifactorial del apetito resulta complicado, por lo que será necesario buscar alternativas. En este sentido, la realización de ejercicio físico parece tener influencia sobre este complejo multifactorial. Por tanto, no solo se deben aumentar los niveles de ejercicio físico para aumentar el gasto calórico, sino que el ejercicio físico, así como el aumento de la masa muscular, considerándolo como un órgano endocrino, tiene beneficios sobre los mecanismos de apetito y saciedad. El ejercicio físico además de aportar beneficios para la sensibilidad a la insulina y las variables lipídicas, también desempeña un papel en la regulación del apetito, influyendo tanto en la percepción como en la ingesta de energía(56). Por tanto, la actividad física habitual se presenta como una contribución significativa para mantener un equilibrio energético negativo y prevenir la obesidad(57).

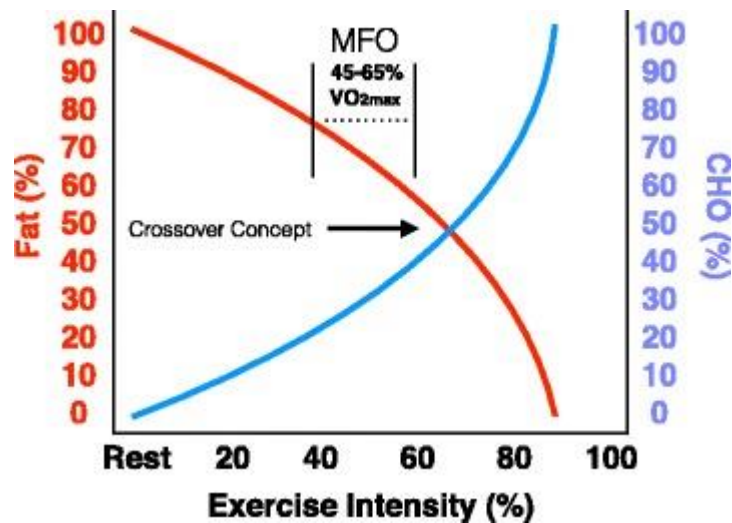
Asimismo, estos beneficios, pueden ser tanto agudos como crónicos sobre el sistema del control del apetito, produciendo una mayor sensibilidad y percepción del apetito e ingesta en aquellas personas con niveles más altos de actividad física(57). Efectivamente, al realizar ejercicio intenso por encima del 70 % del  $VO_2$  pico (volumen de oxígeno pico), se producen alteraciones en el equilibrio hormonal durante los siguientes 30-60 minutos. Este proceso se caracteriza por un aumento de hormonas anorexigénicas como el PYY y una disminución de hormonas orexigénicas como la grelina(19). Estas modificaciones en las concentraciones de PYY y grelina inducen una supresión del apetito(19), lo que puede resultar en una significativa reducción en la ingesta de energía *ad libitum*(58). La disminución en el consumo de alimentos de forma voluntaria se presenta como una estrategia efectiva para mantener el déficit calórico generado por la práctica de ejercicio físico, dando lugar a la pérdida de peso. Varios estudios respaldan la observación de que, en comparación con las condiciones de reposo, el ejercicio submáximo intermitente provoca reducciones leves en el apetito, mientras que los protocolos de ejercicio agudo con esfuerzos máximos generan supresiones transitorias significativas en la sensación de hambre

subjetiva(59–61). Mediciones realizadas por Holliday et al. (57,62) en sujetos con normopeso a intensidades superiores al 90 % del VO<sub>2</sub> máx. (volumen de oxígeno máximo), revelaron un aumento en las concentraciones de PYY, junto con la supresión de grelina y, por tanto, del apetito, siendo más pronunciadas que la supresión observada en los siguientes 30-60 minutos. El estudio de Holliday et al.(62), aunque de manera no significativa, mostró concentraciones mayores de grelina y menores de PYY y GLP-1 a los 90 minutos de ejercicio en comparación con los tiempos de 30 y 45 minutos en adultos con sobrepeso, respaldando la hipótesis de que a mayor intensidad y duración del ejercicio, mayor es el efecto anorexigénico independientemente del porcentaje de grasa de los sujetos.

Es importante destacar que existen variaciones individuales en la percepción del hambre y en las respuestas hormonales del apetito después del ejercicio físico agudo. Contrariamente a lo mencionado anteriormente, el estudio de Hazell et al.(63) donde comparaba las diferencias de sexo en las respuestas hormonales del apetito, revela que, independientemente del tipo de ejercicio realizado y a pesar de los cambios en las hormonas del apetito, el ejercicio agudo no siempre suprime ni estimula la sensación de hambre tanto en hombres como en mujeres. En este sentido, en algunos estudios, parece ser que los hombres, independientemente del tipo de ejercicio, liberan más PYY post ejercicio. En cambio, las mujeres liberan mayor GLP-1 post ejercicio. Por otro lado, en otros estudios se observa un mayor aumento de PYY en mujeres que en hombres(58) y en otras investigaciones las mujeres muestran comportamientos indicativos de efectos orexigénicos y una menor sensación de hambre tras una sesión aguda, mientras que los hombres muestran indicios de efectos anorexigénicos del ejercicio con una mayor sensación de hambre tras la sesión en comparación con las mujeres(64). Estos incongruentes resultados sugieren la presencia de mecanismos de protección del peso más potentes en las mujeres que en los hombres y la existencia de discrepancias entre la sensación de hambre y la ingesta posterior en las mujeres que en los hombres(64). Sin embargo, en otras investigaciones, las percepciones del apetito y la ingesta de energía en respuesta a estímulos de ejercicio agudo parece que no están modulados por los niveles de adiposidad corporal o el sexo, a pesar de se ha demostrado que las mujeres aumentan la ingesta de energía después del ejercicio(65). En línea con este enfoque, las investigaciones de Cadieux(66), dónde comprueba las diferencias entre sexos, observa que después del ejercicio físico no se evidencian cambios compensatorios en el consumo de energía, pero muestran que los hombres comieron más inmediatamente después del ejercicio en comparación con las mujeres. Sin llegar a existir un consenso claro, y debido a la variedad de características de los participantes a pesar del sexo, así como las variaciones individuales existentes, se desconoce la influencia de la grasa corporal en la liberación de estas hormonas, así como la influencia de las hormonas sexuales, sin quedar claro si las reservas de grasa corporal generalmente mayores en mujeres podrían desempeñar algún papel en las respuestas hormonales al ejercicio(65). No obstante, no podemos obviar la compleja implicación de las hormonas sexuales, fundamentalmente estrógenos y progesterona, en la regulación del apetito y la conducta alimentaria en las mujeres(67). Estas hormonas también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la obesidad, particularmente en el aumento de la grasa visceral(67).

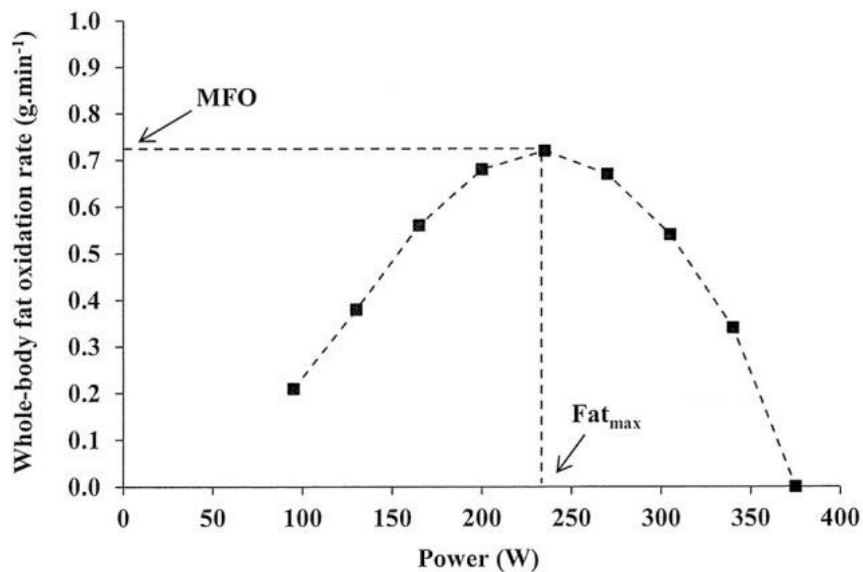
Además de estos cambios agudos en las hormonas del apetito, la práctica de ejercicio físico conlleva una serie de alteraciones metabólicas beneficiosas tanto para el apetito, a nivel objetivo y subjetivo, como para la movilización de grasas. Por tanto, el ejercicio físico se presenta como una de las claves para la prevención y tratamiento de la obesidad. En este sentido, durante el ejercicio, aumenta la lipólisis del tejido adiposo, liberando glicerol y ácidos grasos para satisfacer las demandas energéticas. Este aumento es notable incluso en ejercicios de baja intensidad(68–70). A medida que la intensidad del ejercicio aumenta, la tasa de lipólisis se mantiene sin aumentos, pero se incrementa de manera progresiva durante el ejercicio prolongado(68). Sin

embargo, durante el ejercicio intenso, los músculos se basan principalmente en las reservas internas de carbohidratos y grasas(68–70).



**Figura 2:** Punto de cruce de la oxidación de hidratos de carbono y grasas. Abreviaturas: CHO, carbohidratos. MFO, oxidación máxima de grasas. VO<sub>2</sub> máx, consumo máximo de oxígeno. Adaptado de Brooks and Mercier 1994(71).

La principal fuente de ácidos grasos plasmáticos disponibles para el músculo en actividad proviene principalmente del tejido adiposo subcutáneo en la región abdominal(68). Durante esta lipólisis producida por el ejercicio, se produce una disminución en la concentración de insulina en plasma. Esta lipólisis en el tejido adiposo es muy sensible a los cambios en la concentración de insulina en el plasma(72), en la que un pequeño aumento en la concentración de insulina puede suprimir el 50 % de la tasa lipolítica(72), en cambio una disminución en la concentración de insulina en plasma, aumenta la lipólisis(73). Así, tras un único episodio de actividad física de resistencia tanto moderada como de media-alta intensidad, la práctica de ejercicio disminuye la cantidad neta de grasa proveniente de la dieta que llega al tejido adiposo, posiblemente reduciendo así el almacenamiento de grasas(68,74). Asimismo, el ejercicio conlleva a una disminución moderada de la adiposidad, incluso en situaciones donde no hay pérdida de peso evidente. También, el ejercicio puede incidir en la regulación de la inflamación y del metabolismo lipídico y glucósido(74,75). Cuando comenzamos a realizar ejercicio físico y vamos aumentando la intensidad, el principal sustrato energético usado es el metabolismo de las grasas(76). Esta tasa de oxidación de grasas aumenta a medida que aumenta la intensidad del ejercicio, alcanzando su máximo punto de oxidación, denominado oxidación máxima de grasas (MFO), hasta que alcanza un pico a una cierta intensidad para comenzar a disminuir y empezar a tomar protagonismo el metabolismo glucolítico(71,77). La intensidad a la que se produce el pico de la tasa de oxidación de grasas se ha definido como la tasa máxima de oxidación de grasas (FATmax)(78).



**Figura 3:** Oxidación de grasas frente a la intensidad del ejercicio. Abreviaturas:  $FAT_{max}$ , máxima intensidad a la que se produce la oxidación máxima de grasas; MFO, oxidación máxima de grasas; W, vatios. Adaptado de Maunders 2018(76).

### Rol del ejercicio a la intensidad del $FAT_{max}$ sobre la regulación del apetito

En este sentido, es lógico entrenar a individuos con obesidad o sobrepeso a este nivel de intensidad específica debido a que el objetivo principal en el tratamiento de la obesidad es optimizar la quema de grasas de manera más eficaz(78) y, además, existen estudios que respaldan que, a esta intensidad de entrenamiento hay mejoras en la propia intensidad del  $FAT_{max}$  sugiriendo que los participantes entrenados utilizan más grasa como energía a una mayor carga de trabajo determinada y disminuyendo la proporción de intercambio respiratorio (RER), lo que indica un aumento en la utilización de grasa como energía(78–80). Por otro lado, debido a este entrenamiento, se registran reducciones de la masa grasa abdominal en mujeres, lo cual es positivo debido a la relación con el mayor riesgo de enfermedades cardíacas, DMT2, síndrome metabólico(78–81) y mejoras en la sensibilidad a la insulina en aquellas personas con obesidad ya que se produce una disminución en la masa grasa corporal, la cual está asociada con la disminución de la resistencia a la insulina(82).

El ejercicio en la intensidad de  $FAT_{max}$ , también conlleva a una reducción significativa en los niveles séricos de leptina, indicando una posible mejora en la resistencia a esta hormona(82). Sin embargo, se desconoce hasta la fecha el rol de la intensidad del  $FAT_{max}$  sobre la regulación del apetito en cuanto al resto de hormonas mencionadas previamente, así como a la percepción subjetiva del apetito.

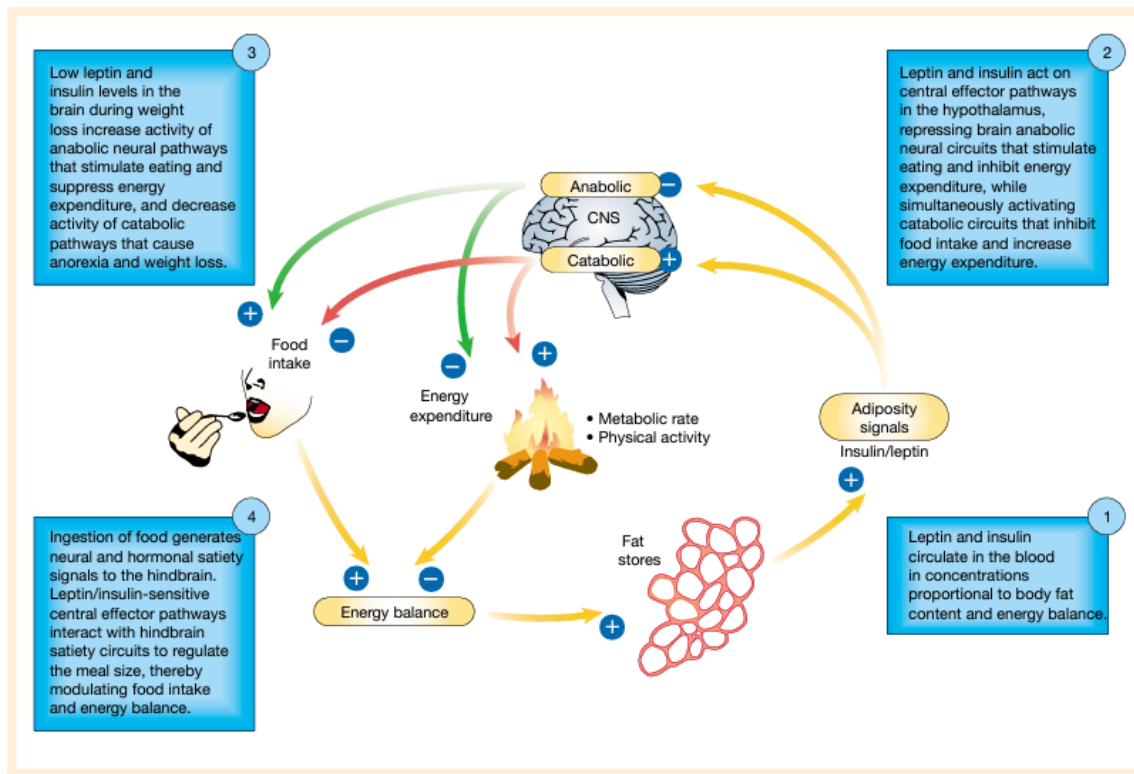
### Hormonas reguladoras del apetito en personas con Diabetes Mellitus tipo 2

La leptina, como hemos comentado anteriormente, hormona derivada de los adipocitos, desempeña un papel crucial en la homeostasis energética, así como en las funciones neuroendocrina e inmunológica(51,83), y está involucrada en el control de la ingesta de alimentos mediante su acción en el hipotálamo, lo que lleva a la supresión del apetito(44), desempeñando un papel fisiológico clave durante la inanición y situándose como un actor central de la red cardiometabólica(44). Unas concentraciones elevadas de leptina, se vinculan

con resistencia a la insulina e incidencia de DMT2(84). En individuos con DMT2, se ha reportado una correlación entre niveles elevados de leptina y un aumento significativo en el riesgo cardiovascular(85). Obesidad, hipertensión y síndrome metabólico son más frecuentes en pacientes con DMT2 y niveles elevados de leptina(85,86), además, ciertos polimorfismos en el gen de la leptina se han relacionado con la presencia de DMT2(87). A diferencia de lo que ocurre en ratones, no existe una relación clara entre los niveles circulantes de leptina y el gasto de energía en los seres humanos(42). Por lo tanto, la resistencia a la leptina en la regulación de la masa del tejido adiposo humano se centra principalmente en la reducción de la ingesta de energía, es decir, una disminución del apetito y del consumo de alimentos. Estos niveles alterados de leptina, generados por la sobrealimentación, no retornaron a los niveles iniciales cuando los participantes regresaron a una dieta eucalórica(45). En cambio, en adultos sanos no obesos, los niveles de leptina en plasma responden a pequeñas variaciones en el balance energético acumulativo y dichos cambios se relacionan con las modificaciones en la *ingesta ad libitum*(45). Es decir, los niveles de leptina responden tanto al balance energético positivo como al negativo(88).

Al mismo tiempo, la respuesta de la leptina a cambios en el balance energético es más pronunciada en situaciones de déficit energético(45). La privación de alimentos condujo a una reducción en los niveles de leptina en la sangre, mientras que el exceso de ingesta aumentó las concentraciones de leptina. Esto sugiere que los niveles de leptina en plasma están influenciados por alteraciones temporales y extremas en el equilibrio energético(88). Por tanto, la leptina puede ser regulada por cambios moderados en el equilibrio energético y el ejercicio(88).

El ejercicio reduce las concentraciones máxima y promedio de leptina, mientras que un balance energético positivo en combinación con una actividad física relativamente alta incrementa la amplitud del perfil de leptina en plasma(88). A través de su influencia en la masa grasa, el ejercicio puede impactar de manera indirecta en los niveles de leptina(74). Como ya hemos dicho, tanto la insulina como la leptina, son hormonas conocidas como "señales de adiposidad", debido a que sus niveles reflejan típicamente la masa grasa. Estas hormonas comunican al cerebro la señal de almacenamiento de energía periférica y mantienen el equilibrio energético(89). Las hormonas son adecuadas para mediar tanto en los componentes conductuales como fisiológicos del equilibrio energético(44,89).



**Figura 4:** Modelo compensatorio en la ingesta de alimentos de los cambios en la adiposidad corporal. Abreviaturas: CNS, sistema nervioso central. Adaptado de Schwartz MW. Et al. 2000(52).

La recuperación del peso es frecuente después de intentos voluntarios de pérdida de peso(90), a menudo atribuida a la falta de adherencia de los pacientes(91). Esta visión simplista, basada en la errónea idea de control total sobre el peso corporal, vincula la pérdida de peso exclusivamente a la autodisciplina. Erróneamente asociada a la falta de motivación y autocontrol, esta percepción contribuye a la estigmatización de personas con obesidad como perezosas y poco fiables. En contraste, se reconoce que el peso y la grasa corporal están regulados por diversos mecanismos fisiológicos más allá de la alimentación y el ejercicio. Hay estudios que muestran que los intentos de perder peso activan mecanismos biológicos que buscan detener la pérdida y restaurar los niveles previos de peso y grasa corporal(92).

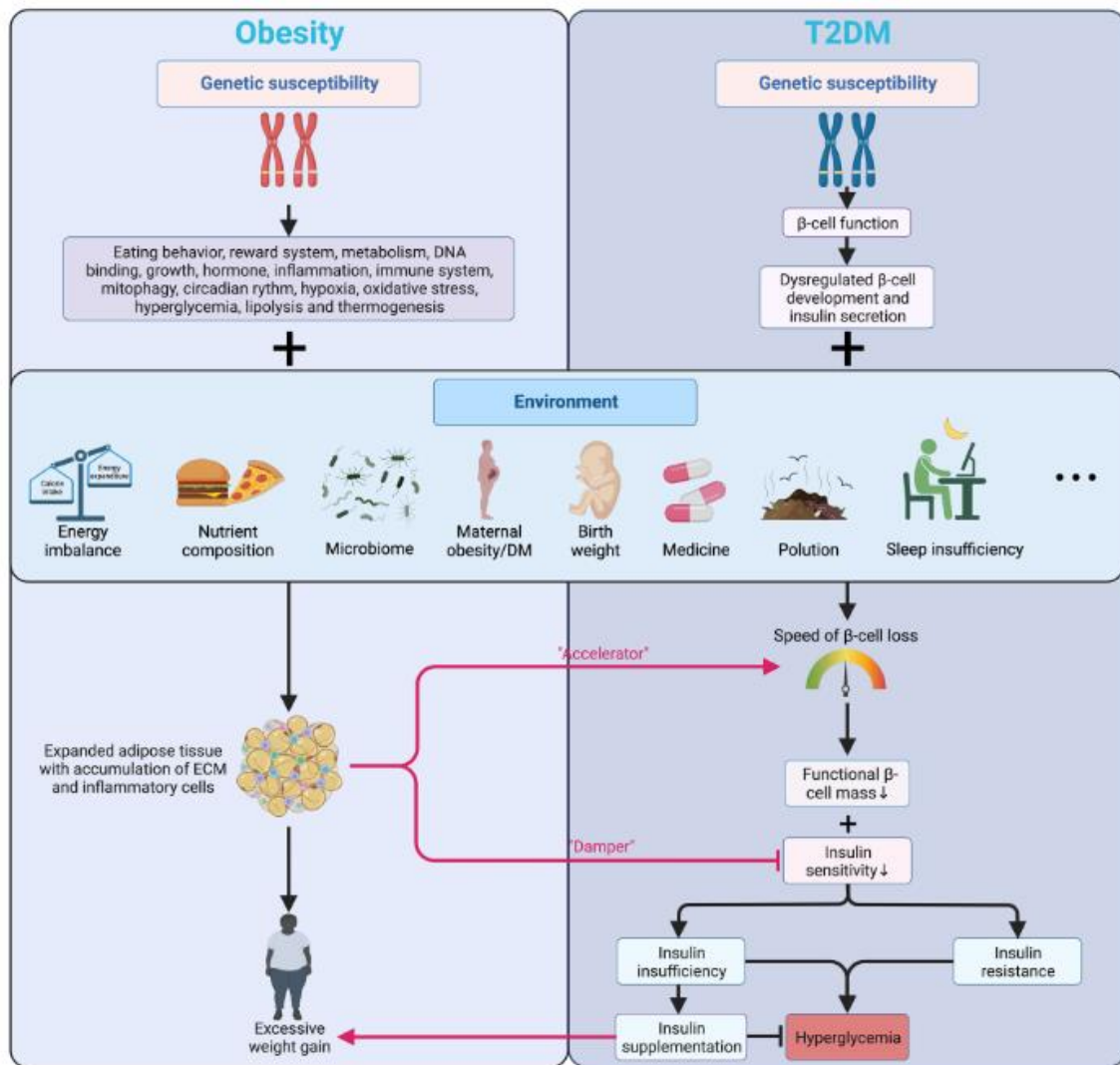
Debido a esta difícil situación para la pérdida de peso, así como la actual alimentación basada en ultra procesados y con poca calidad en macronutrientes y micronutrientes esenciales, nos encontramos en un grave problema de salud debido a la situación actual que supone el sobrepeso y la obesidad(3,93–95). Tal y como los numerosos estudios epidemiológicos han demostrado, es un problema creciente, concretamente uno de los mayores, en nuestra sociedad debido al actual estilo de vida(3,5,93–96) y a los factores genéticos influyentes, llegando a poder ser el responsable de entre el 40 % y 70 % de los casos(3,4,89,97). Considerándose actualmente una enfermedad de origen multifactorial con el riesgo de llegar a producir, como ya hemos comentado, DMT2(5,98) entre otras enfermedades metabólicas.

## Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad

Una de las responsables de la acumulación excesiva de calorías en el tejido adiposo, como hemos dicho, es la insulina, hormona anabólica secretada por las células pancreáticas, que regula el metabolismo al aumentar la captación de glucosa, estimula la oxidación de la glucosa y la síntesis de glucógeno, e inhibe procesos como la gluconeogénesis y la lipólisis(99). También favorece el

almacenamiento de ácidos grasos libres en forma de triacilgliceroles en el tejido adiposo(3,17,83). Unos niveles elevados de insulina producen fallos en esta cascada de señalización, provocando desequilibrios en la homeostasis energética del cuerpo y produciendo lo que se conoce como resistencia a la insulina(1,8). La resistencia a la insulina podemos definirla como un estado patológico en el cual, tejidos como el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético experimentan una disminución en la sensibilidad o capacidad de respuesta ante la insulina(8). Según la Asociación Americana de Diabetes, se refiere a una condición en la que la respuesta celular a la insulina se ve perturbada en relación con los carbohidratos, lípidos y proteínas, resultando en niveles elevados de glucosa en la sangre(100) haciendo que la curva concentración-efecto se desplace hacia concentraciones de insulina más elevada(101). La insulina ejerce una amplia gama de efectos en los procesos metabólicos de los adipocitos; por ende, se reconoce como la hormona principal que regula los procesos antilipolíticos. Niveles bajos de insulina, en cambio, se relacionan con mejoras en la sensibilidad de esta(89,102–104). Los factores genéticos alteran principalmente el balance energético en la obesidad, al tiempo que regulan el desarrollo y la función de las células beta en la DMT2. Esta predisposición genética a tener obesidad parece ser determinada por una disfunción en el desarrollo y secreción de las células beta. Si a esta predisposición genética, añadimos factores medioambientales como inactividad física o mala alimentación, aceleramos la pérdida de estas células beta lo que provocará a largo plazo una baja sensibilidad a la insulina y desencadenará en una resistencia a la insulina o insuficiencia de insulina(98,101). En situaciones de resistencia a la insulina, la capacidad de la insulina para regular la homeostasis de la glucosa se ve comprometida; se produce un aumento en los niveles circulantes de glucosa y respondemos liberando una mayor cantidad de insulina para contrarrestar este fenómeno(1). Por tanto, el deterioro de la sensibilidad celular a esta hormona o las alteraciones en la vía de la insulina pueden influir en el metabolismo del tejido adiposo(100). Este estado patológico de inflamación y de resistencia desempeña un papel crucial en el desarrollo de la DMT2 y del síndrome metabólico, así como en eventos cardiovasculares y otras condiciones. Su presencia se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el cuerpo(8,94).

Debido a su relación, como consecuencia directa al aumento de la obesidad, existe un creciente aumento de personas con DMT2, así como con enfermedades cardiovasculares, que se ha demostrado en varios estudios en todos los grupos de población(6,94,105–107). Al igual que ocurre con la obesidad, además de los riesgos como una mala alimentación o la inactividad física, existen factores genéticos que aumentan el riesgo de DMT2(94,108). Parece ser que el índice de masa corporal (IMC) es un potente predictor de la DMT2(107,109,110), demostrando la relación existente entre obesidad y DMT2, pero, asimismo, la distribución de la masa grasa, especialmente la grasa con un mayor contenido de triglicéridos intrahepáticos e intramusculares(6), nos determinará el mayor o menor riesgo de sufrir DMT2(6,106,107), llegando a comprobarse que la grasa acumulada en la zona visceral (cintura) es un mejor predictor que el propio IMC(111,112) de una posible DMT2, así como de sufrir una posible resistencia a la insulina(106). Estilos de vida saludable, como la realización de ejercicio regular y una dieta equilibrada y baja en grasas saturadas y trans, así como en carga glucémica se relaciona con una menor incidencia de poder sufrir DMT2(107). Por otro lado, y en relación a lo anterior, el ejercicio y la dieta son factores esenciales en la prevención y disminución de obesidad(56), por lo que controlar correctamente estos factores, conlleva a una prevalencia tanto para la obesidad como para la DMT2 ya que la mayoría de los tratamientos disponibles para la obesidad y la DMT2 tienen un efecto mutuo entre sí(98). Implementar, por tanto, programas centrados en cambios de estilo de vida, así como seguir más rigurosamente las recomendaciones de comportamiento saludable podría disminuir aún más la probabilidad de desarrollar DMT2 tanto en poblaciones con riesgo bajo como en aquellas con riesgo alto(107).



**Figura 5:** Factores genéticos y ambientales que afectan y conectan la obesidad y la DMT2. Abreviaturas: ECMS, matriz extracelular, T2DM, Diabetes Mellitus tipo 2. Adaptada de Ruze R. et al. 2023(98).

Hasta el momento, a pesar de los estudios realizados sobre el impacto del ejercicio en las hormonas reguladoras del apetito, existe una brecha de conocimiento en cuanto a si este efecto varía en individuos con resistencia a la insulina con respecto a individuos sanos. Asimismo, no se tiene claridad sobre si la sensación de apetito, así como los cambios producidos en las hormonas del apetito leptina, grelina, PYY, GLP-1, GIP e insulina, pueden estar influenciados por la capacidad de quemar calorías a través de la oxidación de grasas durante el ejercicio físico. En definitiva, se requieren investigaciones adicionales para analizar de manera específica el efecto agudo del ejercicio físico en la percepción subjetiva de apetito, así como las variaciones en las hormonas del apetito. Además, se deben considerar variables como la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo y la presencia de DMT2 que pueden influir en la respuesta post-ejercicio.



## OBJETIVOS



## Objetivo general

El objetivo del actual proyecto de Tesis Doctoral fue determinar el efecto agudo del ejercicio físico sobre la regulación del apetito y sus hormonas en personas adultas sanas y en personas diagnosticadas de DMT2 con sobrepeso u obesidad. Además, se pretende estudiar la influencia del nivel previo de las hormonas reguladoras del apetito, así como de la capacidad de oxidar grasas durante el ejercicio sobre la autopercepción en la sensación de apetito tanto antes como después de realizar un ejercicio agudo.

Este objetivo general, se concreta en dos objetivos específicos:

### Objetivo específico (1)

Establecer una asociación entre los cambios producidos en la sensación de apetito con el ejercicio físico agudo y la concentración previa en sangre de las hormonas del apetito leptina, grelina, PYY, GLP-1, GIP e insulina en adultos jóvenes sanos y obesos con DMT2.

### Objetivo específico (2)

Determinar la influencia de la capacidad máxima de oxidar grasas y el cambio en la sensación subjetiva de apetito tras el ejercicio agudo en adultos jóvenes sanos y obesos con DMT2.



## METODOLOGÍA



## Diseño y protocolo

En resumen, el proyecto NUTAF (estudio de los Hábitos NUTricionales y el nivel de Actividad Física en adultos) fue un estudio transversal, diseñado para evaluar los hábitos nutricionales, el nivel de actividad física y condición física, así como parámetros de salud (por ejemplo, composición corporal, perfil lipídico, marcadores inflamatorios o presión arterial, entre otros). La recogida de datos tuvo lugar desde enero de 2016 hasta junio de 2017. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Cádiz (Hospital Puerta del Mar) y siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de estudios humanos de 1964 (revisión de Fortaleza, Brasil, 2013).

El proyecto constituyó un estudio que aborda la alteración en la percepción subjetiva del apetito y la saciedad tras la realización de una serie de ejercicios físicos intensos hasta el agotamiento. Se llevaron a cabo mediciones hormonales y de calorimetría indirecta en individuos jóvenes y saludables.

Por otro lado, el proyecto EDUGUTION/APETEX fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluyó a 120 participantes con obesidad y previamente diagnosticados de DMT2. El objetivo principal del proyecto fue evaluar la eficacia de un programa integral que combina educación nutricional y entrenamiento físico en diversas dimensiones vinculadas con la salud. Es importante destacar que el estudio EDUGUTION/APETEX recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Cádiz del Hospital Universitario Puerta del Mar (Nº de registro EDUGUTION 92.21) y siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de estudios humanos de 1964 (revisión de Fortaleza, Brasil, 2013).

## Participantes y reclutamiento

En el presente trabajo de investigación se incluyeron dos grupos de poblaciones diferentes, un grupo de personas con sobrepeso u obesidad y DMT2 y otra de personas sanas. Por tanto, se llevaron a cabo mediciones en dos grupos distintos. En primer lugar, se analizó una cohorte conformada por individuos jóvenes y saludables, quienes eran participantes de los proyectos NUTAF y NUTAF 2.0. Por otro lado, se investigó una cohorte compuesta por personas con sobrepeso u obesidad que fueron diagnosticadas con DMT2 o prediabetes, siendo parte del proyecto EDUGUTION/APETEX.

A continuación, se describe la metodología de la cohorte de participantes jóvenes sanos de los proyectos NUTAF y NUTAF 2.0:

Respecto a la cohorte del estudio NUTAF, se reclutó inicialmente a 150 voluntarios, de los cuales se seleccionaron 79 participantes (31 mujeres) que cumplieran con los criterios de inclusión y contaban con datos válidos en IMC, perímetro de cintura, porcentaje de grasa corporal, presión arterial, triglicéridos plasmáticos, glucemia plasmática, perfil inflamatorio (interleucina-6, IL-6; y factor de necrosis tumoral, TNF-), capacidad aeróbica y adherencia a la dieta mediterránea. Entre los criterios de inclusión se destacan: (1) no haber seguido ningún tipo de dieta orientada a modificar la composición corporal y haber mantenido el peso corporal estable durante los últimos 6 meses; (2) no padecer o haber padecido alguna enfermedad o lesión que pudiera afectar los resultados; (3) no presentar hipertensión arterial diagnosticada; (4) no ser fumador y (5) tener una edad comprendida entre los 18 y 40 años. El reclutamiento de participantes consistió en el envío de folletos por correo que describían la investigación y proporcionaban información de contacto; estos folletos también se publicaron en redes sociales como Facebook e Instagram. Además, se colocaron copias impresas de los folletos en el campus académico, en

paradas de autobús, complejos de viviendas y cerca de las residencias. Se enfocaron especialmente en áreas con un alto tráfico de jóvenes adultos, tanto en el campus académico como en la comunidad local.

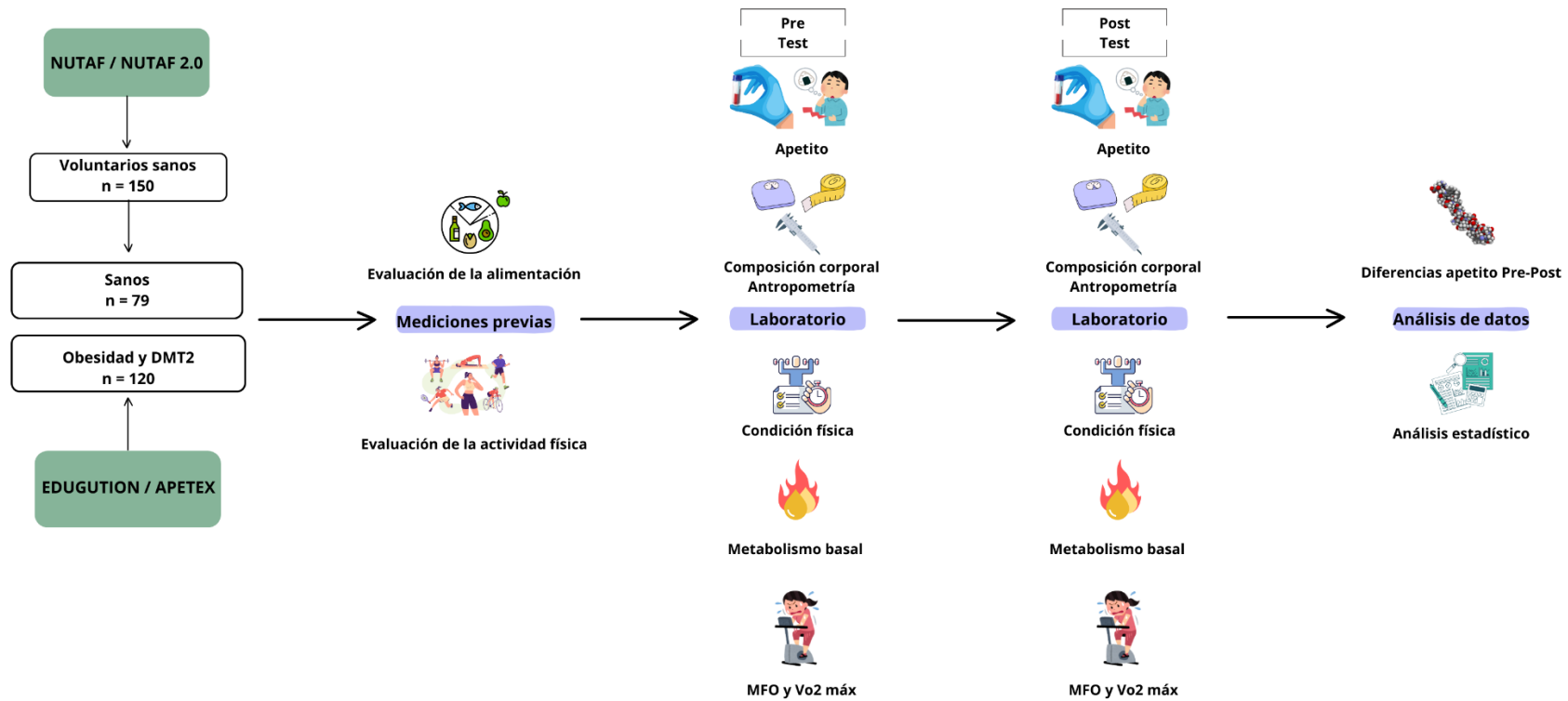
A continuación, se describe la metodología de la cohorte de participantes con sobrepeso/obesidad con DMT2 del proyecto EDUGUTION/APETEX.

Para ser considerado en la participación del estudio, los individuos con DMT2, definida por una glucemia en ayunas superior a 126 mg/dL, debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: (1) no ser fumador; (2) mantener un consumo de alcohol inferior a 3 bebidas por día; (3) tener una edad comprendida entre 40 y 65 años; (4) poseer un índice de masa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, manteniendo los hábitos dietéticos usuales sin una reducción de masa corporal superior al 5 % durante los últimos 6 meses; (5) no depender de la insulina; (6) carecer de lesiones, enfermedades, discapacidades u otras condiciones médicas conocidas que pudieran afectar la capacidad para participar con éxito en las pruebas de ejercicio físico; (7) no presentar enfermedad cardiovascular; (8) no tener enfermedades neurológicas y psiquiátricas; (9) no sufrir enfermedades respiratorias; (10) no padecer otras enfermedades metabólicas, en especial diabetes tipo 1; (11) no tener enfermedad intestinal inflamatoria activa; (12) no presentar enfermedad renal; (13) no tener tumores; (14) no mostrar disfunción de la coagulación. Los criterios de exclusión comprendieron haber seguido una dieta diferente a la habitual durante los últimos 6 meses o sufrir alguna enfermedad o lesión que impidiera la realización de las pruebas físicas. Los participantes fueron reclutados a través del personal clínico, encargado de llevar a cabo un examen médico para confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. La selección de la muestra se llevó a cabo mediante consultas médicas en Atención Primaria y Hospitales de la Provincia de Cádiz. Se llevaron a cabo convocatorias a través de prensa regional, redes sociales y carteles para atraer a individuos con el perfil deseado para este estudio. Se organizó una reunión informativa para discutir las posibles ventajas y riesgos de participar en el proyecto con todos los candidatos seleccionados. Aquellos que desearon participar finalmente en el proyecto debieron firmar un consentimiento informado, que incluyó la autorización para llevar a cabo las diversas medidas propuestas, así como la cumplimentación del Cuestionario de Preparación para la Actividad Física (PAR-Q) durante la primera visita.

## Procedimientos de medición

La metodología usada para las mediciones preliminares y de intervención fueron las mismas que la realizada con la cohorte del estudio NUTAF y EDUGUTION/APETEX. Con el objetivo de no duplicar toda la información se nombrará las mediciones de ambos proyectos de manera conjunta, tanto las del proyecto NUTAF como las del proyecto EDUGUTION/APETEX.

Previamente a la medición, los participantes se adhieron a las mismas pautas y consideraciones establecidas. Para ello, se indicó a los participantes que mantuvieran un período de ayuno mínimo de 8 horas antes del inicio de las mediciones. El estado de hidratación se controló mediante la escala de color de la orina durante los 7 días previos a la evaluación. Se les indicó evitar el consumo de sustancias que pudieran alterar los resultados, tales como alcohol, cafeína y bebidas energéticas 24 horas antes de la prueba, así como abstenerse de hacer ejercicio vigoroso. Estas medidas se adoptaron con el fin de minimizar la influencia de factores externos en las mediciones. La **Figura 6** detalla las diferentes mediciones programadas a lo largo del periodo especificado.



**Figura 6:** Mediciones NUTAF/NUTAF 2.0 y EDUGUTION/APETEX. Abreviaciones: DMT2, Diabetes Mellitus tipo 2; MFO, oxidación máxima de grasas; Vo2 máx, consumo máximo de oxígeno.

## Mediciones previas

La evaluación de la alimentación se llevó a cabo mediante dietarios de 24 horas durante 5 días en una semana, incluido al menos un día de fin de semana. Se solicitó a los participantes que proporcionasen detalles sobre los alimentos y bebidas consumidos, incluyendo los ingredientes, los métodos de preparación y el tamaño de las porciones, con la asistencia de un entrevistador capacitado. Los datos obtenidos en el dietario se analizaron utilizando el software DIAL®, calculando el promedio de consumo diario de energía total, así como de macro y micronutrientes para cada participante.

La evaluación de la actividad física se llevó a cabo utilizando acelerómetros GT3X + (método directo) colocados en la cadera durante un período de 7 días consecutivos. Los acelerómetros GT3X + son dispositivos triaxiales (4,6x3,3x1,5 cm, 19 g) que registran la aceleración en un rango de -6 a 6 g con una frecuencia de respuesta de 0,25 a 2,50 Hz. Los datos recopilados por los acelerómetros fueron analizados mediante el software ActiLife 6.6.2 (ActiGraph, Florida; EE. UU.), utilizando los puntos de corte establecidos por Freedson (1998) para adultos y validados por Choi. Además, los participantes completaron el Cuestionario Internacional de Actividad Física Versión Corta (IPAQ-SF) (método indirecto), previamente validado en España. Este cuestionario evaluó la frecuencia y duración de la actividad física en tres niveles de intensidad: vigorosa (PA = 8 equivalentes metabólicos [MET]), moderada (= 4 MET) y baja (= 3,3 MET). El IPAQ-SF indaga sobre las actividades realizadas por las personas durante una semana típica, abarcando diversos ámbitos como el tiempo libre, la jardinería, la actividad física en el hogar, en el trabajo y relacionada con el transporte. Con estos datos, se calculó la variable MVPA (actividad física moderada y vigorosa).

## Hormonas del apetito

Durante el desarrollo de la investigación, se procedió a la obtención de muestras sanguíneas en ayunas, realizadas a las 8:00 h, a través de punción venosa. Se llevó a cabo la extracción de muestras sanguíneas para la determinación de las hormonas del apetito: leptina, grelina, péptido tirosina tirosina, péptido similar al glucagón-1, insulina y péptido insulínico dependiente de la glucosa, sustancias fundamentales para comprender los aspectos metabólicos y hormonales relacionados con el estudio.

Para llevar a cabo estas determinaciones, se empleó el kit MILLIPLEX® MAP Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel (Ref: HMHEMAG-34K) (Millipore, Merck, KGaA, Darmstadt, Alemania). Este kit, reconocido por su calidad y precisión, permitió realizar un análisis exhaustivo y detallado de los diferentes marcadores metabólicos, proporcionando así una base sólida para la investigación en curso. Estas muestras fueron cuidadosamente manejadas y almacenadas en tubos Vacutainer, algunos anticoagulados con EDTA y otros con gel sin anticoagulante. Con el fin de preservar la integridad de los componentes sanguíneos, las muestras fueron sometidas a un proceso de centrifugación para separar el plasma. Las muestras se introducen en la centrifugadora, la cual gira rápidamente, creando una fuerza centrífuga que hace que las partículas de la muestra se muevan hacia afuera desde el centro de rotación. Dado que los componentes de la sangre tienen diferentes densidades, se separan en capas distintas dentro del tubo de ensayo durante el proceso. En el caso específico de las muestras, el plasma, que es la porción líquida de la sangre, se separa de los elementos más densos. Posteriormente se conservaron a una temperatura de -80°C hasta el momento preciso de su análisis.

## Composición corporal y antropometría

Se realizaron mediciones de composición corporal y antropometría. La altura se midió en posición de pie en el plano de Frankfort, después de una expiración normal, utilizando un instrumento medidor de estatura (SECA 225, Hamburgo, Alemania).

Se utilizó una bioimpedancia multifrecuencia validada (Tanita-MC780MA, Tanita Europe BV, Ámsterdam, Países Bajos) para evaluar la composición corporal [peso (kg), grasa corporal (% y kg) y masa libre de grasa (% y kg)], siguiendo las instrucciones del fabricante (3,4).

Con el peso y la altura se calculó la variable IMC: medida que se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros ( $\text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$ ). Es utilizado para evaluar la proporción entre el peso y la altura, ofreciendo una indicación general del estado nutricional y si una persona se encuentra en un rango de peso saludable.

### Circunferencias

La circunferencia de la cintura (cm) se evaluó con una cinta metálica no extensible (Lufkin W606PM, Washington, Estados Unidos) en el nivel de la parte más delgada de la cintura entre la cresta ilíaca y la última costilla. Las mediciones se realizaron al final de una expiración normal sin comprimir la piel.

Para evaluar la circunferencia de la cadera (cm), usando la misma cinta metálica, los participantes debían estar de pie, con los pies juntos, las manos en el hombro opuesto y mirando hacia adelante. En la región más prominente del área glútea, se tomó la circunferencia de la cadera horizontalmente; esta región normalmente coincide con la sínfisis del pubis y el trocánter.

Para evaluar la circunferencia del muslo, usando la misma cinta metálica, los participantes permanecieron en la misma posición y se registró la circunferencia en el punto medio entre el trocánter femoral y la cóndila tibial.

Estas mediciones de circunferencia proporcionan información sobre la distribución de la grasa corporal y la forma del cuerpo. La circunferencia del muslo puede proporcionar información adicional sobre la composición corporal.

Todas las mediciones antropométricas se realizaron siguiendo las técnicas estándar de las directrices de la Asociación Internacional para la Evaluación Antropométrica (ISAK) por un evaluador de nivel 1 de ISAK.

A continuación, se calculó la variable relación Cintura-Cadera (circunferencia de la cintura (cm) / circunferencia de la cadera (cm)). La relación entre la circunferencia de la cintura y la cadera, por ejemplo, puede indicar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

### Pliegues

Para medir el grosor de los pliegues cutáneos se utilizó un calibrador de pliegues cutáneos (Harpندن, Bristol, Reino Unido). Para el pliegue del tríceps, los participantes se colocaron de pie con el brazo extendido lateralmente, y el pliegue se pellizcó en la parte posterior del brazo, entre el hombro y el codo. En cuanto al pliegue subescapular, los sujetos se posicionaron de pie con la palma de la mano en la parte baja de la espalda, y el pliegue se pellizcó debajo del borde inferior de la escápula. En ambos casos, se midió el grosor del pliegue con el calibrador, incluyendo solo la piel y la grasa subcutánea y se registró la media de dos mediciones, excepto si había una diferencia superior a 1 cm, en cuyo caso se realizó una tercera evaluación y se utilizó en el análisis la media de las dos mediciones más cercanas.

## Condición física

La evaluación de la condición física se llevó a cabo mediante la Batería ALPHA-Fitness, reconocida por la validez y confiabilidad de las diversas pruebas de campo que la integran (49). Las pruebas realizadas incluyeron: (1) la prueba de carrera de 20 metros para evaluar la capacidad cardiorrespiratoria. Esta prueba mide la capacidad aeróbica y la resistencia cardiovascular, en la que los participantes corren a máxima velocidad en una distancia de 20 metros en un tiempo determinado. La rapidez con la que realizan la carrera se utiliza como indicador de su salud cardiorrespiratoria; (2) la dinamometría manual para evaluar la fuerza de agarre de la mano y del antebrazo. Se utiliza un dispositivo llamado dinamómetro para medir la fuerza que una persona puede ejercer al apretar con la mano. La fuerza de prensión manual es un indicador de la fuerza muscular general y puede proporcionar información sobre la salud musculoesquelética; (3) el salto longitudinal para evaluar la fuerza y la potencia de las piernas. Consiste en un salto largo horizontal desde una posición fija. La distancia alcanzada se utiliza como indicador de la capacidad musculoesquelética, incluida la fuerza y la coordinación de las piernas; y (4) la prueba de 4 x 10 metros. En esta prueba, los participantes deben realizar una serie de carreras cortas, cambiando de dirección en cada tramo. Evalúa la agilidad, velocidad y capacidad motora general. La capacidad para cambiar de dirección rápidamente y acelerar es indicativa de la salud física y la capacidad motora.

Para mayor conocimiento acerca de la condición física, en ambos proyectos, se realizó una medición semanal para conocer el tiempo semanal de actividad física moderada vigorosa.

## Metabolismo basal

El proceso de registro de datos metabólicos en reposo se llevó a cabo mediante la medición del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), la producción de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) y la oxidación de grasas mientras los participantes se encuentran en una posición supina durante un periodo continuo de 30 minutos.

La medición de calorimetría indirecta en reposo se efectuó con un analizador de gases de circuito abierto, específicamente el Jaeger MasterScreen CPX® de CareFusion (San Diego, EE. UU). Se siguieron de manera rigurosa los criterios estandarizados para medir el metabolismo basal en adultos sanos, llevando a cabo calibraciones diarias antes de cada sesión de medición para garantizar la precisión y fiabilidad de los resultados.

Los valores obtenidos del analizador de gases se registraron ventilación a ventilación y se promediaron en intervalos de 20 segundos para obtener una representación más precisa de las respuestas metabólicas en reposo. Concurrentemente, la frecuencia cardíaca fue monitoreada de forma continua durante toda la prueba mediante el dispositivo Polar Team 2 de Polar Electro Inc. (Lake Success, NY, EE.UU).

Antes de realizar cualquier análisis de las variables mencionadas, se eliminaron los primeros 5 minutos de la evaluación para asegurar la estabilidad de los datos. Se seleccionó un período de 5 minutos adicional, durante el cual se verificó que el coeficiente de variación para  $VO_2$  y  $VCO_2$  fuera menor al 15 %. La oxidación de grasas en reposo fue calculada aplicando la ecuación indirecta de Frayn (52):  $\text{Grasa (g/min)} = 1.67 \cdot VO_2 - 1.67 \cdot VCO_2 - 1,92 \cdot n$ . Este enfoque detallado y cuidadoso garantizó la obtención de datos metabólicos precisos y confiables en el contexto de la investigación.

## Test de MFO y VO<sub>2</sub>Max

Para la determinación del pico de MFO y la intensidad en la cual se produce (FatMax), se implementó una versión adaptada de un protocolo previamente validado(113) en el cicloergómetro Lode (Lode Excalibur, Países Bajos).

El inicio del test consistió en una carga inicial de 15 vatios (W) o 30 W, aumentando en 15 W o 30 W, respectivamente, cada 3 minutos. Este procedimiento se mantuvo hasta que el RER alcanza un valor estable de 1 o superior, indicando el punto en el cual el cuerpo comienza a utilizar una proporción significativa de grasas como fuente de energía. Por tanto, la prueba termina, y la determinación del MFO, cuando en el último minuto de un escalón existe una meseta igual o superior a 1 en el RER. Una vez alcanzado este punto, se llevaron a cabo incrementos adicionales de 15 W o 30 W, respectivamente, cada minuto hasta llegar al punto de agotamiento, momento en el cual se determinó el consumo máximo de oxígeno.

A lo largo de toda la prueba, se mantuvo una cadencia constante de 80 revoluciones por minuto (r.p.m), asegurando así la consistencia en la ejecución del ejercicio. Simultáneamente, la frecuencia cardíaca se registró de manera continua durante toda la prueba mediante el uso de un monitor de frecuencia cardíaca (Polar RS400).

Esta metodología detallada no solo garantizó una evaluación precisa y fiable de los puntos de MFO y FatMax, sino que también proporcionó datos significativos para comprender la dinámica de la oxidación máxima de grasas durante el ejercicio y la intensidad asociada en los participantes del estudio. La combinación de estas mediciones contribuyó a una comprensión más profunda de la respuesta metabólica al ejercicio y su relación con la utilización de las reservas de grasas como fuente de energía.

## Valoración subjetiva del apetito

Después del período de ayuno de 8 a 10 horas y antes y después de llevar a cabo la fase de ejercicio incremental en el test de oxidación de grasas, se administró una Escala Visual Analógica (VAS) del apetito. Esta herramienta se empleó con el propósito específico de cuantificar la sensación de apetito experimentada por los participantes, utilizando diversos ítems como referencia(114). La VAS, una medida subjetiva que permite a los individuos expresar su percepción en una escala visual, se completó con el fin de obtener datos sobre el estado de apetito de los participantes antes y después de la intervención. La VAS es una herramienta reconocida en la investigación clínica y científica para medir la intensidad o la percepción subjetiva de distintos estados, en este caso, la sensación de apetito. Consiste en una línea horizontal, generalmente de 100 mm, donde los extremos representan las posiciones extremas del estado evaluado, como en el caso del apetito, donde un extremo indica "ningún apetito" y el otro "máximo apetito". Las preguntas que se incluyeron en la valoración subjetiva de apetito medido en escala VAS fueron: (1) ¿cuánta hambre sientes en este momento?, (2) ¿cuánto de satisfecho te sientes?, (3) ¿cuánto de lleno te sientes?, (4) ¿cuánto más piensas que puedes comer en este momento?, (5) ¿te gustaría comer algo dulce en este momento?, (6) ¿te gustaría comer algo salado en este momento?, (7) ¿te gustaría comer algo sabroso en este momento?, (8) ¿te gustaría comer algo con grasas en este momento? Todas las preguntas se trataron individualmente, pero también se calcularon nuevas variables. En ese sentido, se calculó la variable de promedio de hambre y ganas de comer (con el promedio de las preguntas 1 y 4 del cuestionario que hacen referencia al apetito) y por otro lado se calculó el promedio de grado de satisfecho y lleno (promedio de las preguntas 2 y 3 del cuestionario que hacen referencia al saciado). A su vez, se hizo un sumatorio de apetito teniendo en cuenta estas 4 primeras

preguntas relacionadas con el apetito y saciado, donde la pregunta 1 y 4 relacionadas con apetito suman y las relacionadas con saciado, la 2 y 3, restan.

La VAS pre ejercicio proporcionó una herramienta para cuantificar la percepción individual del apetito en ese momento específico. Los participantes marcaron su posición en la línea horizontal, indicando su nivel de apetito, lo que permitió obtener datos subjetivos sobre su estado antes de la intervención.

Esta evaluación subjetiva es esencial para comprender la variabilidad individual en las respuestas al apetito antes del ejercicio, ya que factores como la motivación, la experiencia personal y las expectativas pueden influir en la respuesta. Al combinar esta información con las mediciones objetivas y los resultados del ejercicio incremental hasta el agotamiento, se obtiene una visión más completa y contextualizada de la relación entre la actividad física, el metabolismo y la percepción del apetito en el marco de la investigación.

Después de completar el protocolo de  $VO_2$ máx, se solicitó a los participantes que nuevamente usaran la VAS para medir su sensación subjetiva de apetito. Esta fase post ejercicio proporcionó datos importantes sobre cómo la actividad física podría influir en la percepción del apetito.

La comparación entre la VAS pre ejercicio y la VAS post ejercicio permitió analizar cambios subjetivos en la sensación de apetito inducidos por la actividad física. La interpretación de estas respuestas subjetivas en el contexto de las mediciones objetivas, como la oxidación de grasas durante el ejercicio, ofreció una perspectiva más completa sobre la relación dinámica entre la actividad física, el metabolismo y la respuesta al apetito.

Esta secuencia de evaluación de la VAS permitió capturar cómo la percepción del apetito evolucionó antes y después del ejercicio, contribuyendo así a una comprensión más profunda de los efectos de la actividad física en la regulación del apetito y el metabolismo de grasas en los participantes del estudio.

#### Análisis estadístico

Tanto para el proyecto de investigación NUTAF como para el proyecto EDUGUTION/APETEX, se realizaron los mismos análisis estadísticos. Para ello se procedió a verificar la normalidad de la distribución de las variables mediante la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov. Se destaca la importancia de abordar la normalidad de la distribución y la homogeneidad de varianzas, ya que estas condiciones son fundamentales para garantizar la validez de los análisis estadísticos. El test de Kolmogorov-Smirnov se empleó para evaluar si las variables siguen una distribución normal, lo cual es un supuesto importante para los métodos paramétricos, como la regresión lineal. La homogeneidad de las varianzas fue evaluada mediante el test de Levene, ya que su aplicación permitió verificar la homogeneidad de las varianzas entre los grupos, aspecto crucial para evitar sesgos en los resultados de las regresiones. La homogeneidad de varianzas es un requisito importante para la validez de los análisis de regresión, especialmente cuando se trata de comparaciones entre grupos.

Posteriormente, se llevaron a cabo análisis de regresión lineal con el fin de examinar las relaciones entre las variables independientes, tales como el nivel basal de hormonas reguladoras del apetito y la capacidad máxima de oxidar grasas, y las variables dependientes, que incluyen la sensación de apetito PRE-ejercicio, la sensación de apetito POST-ejercicio, y los cambios en la sensación de apetito PRE/POST-ejercicio. El análisis de regresión lineal se utilizó para explorar las relaciones entre las variables de interés. Se examinó cómo el nivel basal de hormonas reguladoras del apetito y la capacidad máxima de oxidar grasas se asocian con las sensaciones

de apetito PRE-ejercicio, POST-ejercicio y los cambios en la sensación de apetito PRE/POST-ejercicio. Este enfoque permitió identificar posibles relaciones causales o predictivas entre las variables, proporcionando información sobre los factores que pueden influir en las respuestas del apetito en el contexto del ejercicio. Estas regresiones se realizaron ajustando por otras variables relevantes, como la actividad física, la nutrición y la condición física, que puedan estar influyendo en la asociación entre las variables de interés. Este ajuste tiene como objetivo controlar posibles variables de confusión que podrían afectar la asociación entre las variables de interés, mejorando así la precisión y la validez de los resultados.

La significancia estadística se estableció en  $P < 0,05$ . La elección de establecer la significancia estadística en  $P < 0,05$  indica un umbral estándar comúnmente aceptado en la literatura científica. Este nivel de significancia proporciona una medida conservadora para la interpretación de los resultados y ayuda a minimizar la probabilidad de obtener resultados significativos por azar. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software estadístico IBM SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, IL, EE. UU.) con el objetivo de asegurar la coherencia, consistencia y validez de los resultados. Finalmente, el uso del software estadístico IBM SPSS 22.0 asegura la aplicación de técnicas estadísticas avanzadas y facilita la replicabilidad de los análisis, ya que otros investigadores pueden seguir los mismos procedimientos para validar y comparar resultados en futuros estudios.



## RESULTADOS



## Diferencias entre hombres y mujeres

Los datos generales de la muestra de NUTAF/NUTAF 2.0, con las diferencias entre hombres y mujeres, se detallan en la **Tabla 2**. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en diversas variables. La estatura fue notablemente mayor en los hombres ( $p < 0,001$ ), al igual que la masa corporal magra ( $p < 0,001$ ), mientras que el porcentaje de grasa corporal fue superior en las mujeres ( $p < 0,001$ ). El consumo máximo de oxígeno ( $VO_2\text{max}$ ) fue significativamente mayor en los hombres ( $p < 0,001$ ).

En relación con las hormonas reguladoras del apetito, se encontró que los niveles de grelina eran más elevados en las mujeres ( $p = 0,028$ ), mientras que los niveles de leptina también eran significativamente superiores en las mujeres ( $p < 0,001$ ). Además, el MFO absoluto y relativizado por el  $VO_2\text{Máx}$  fue superior en mujeres ( $p < 0,001$ ). Estas discrepancias resaltan las diferencias fisiológicas importantes entre hombres y mujeres dentro de la muestra estudiada.

Las características generales de la muestra de EDUGUTION/APETEX, con las diferencias entre hombres y mujeres, se muestran en la **Tabla 3**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la mayoría de variables. La estatura ( $p < 0,001$ ), masa corporal ( $p < 0,001$ ), masa corporal magra ( $p < 0,001$ ) y circunferencia de cadera ( $p < 0,001$ ) fue superior en hombres, mientras que el porcentaje de grasa ( $p < 0,001$ ) fue superior en mujeres. El consumo máximo de oxígeno fue mayor en hombres que en mujeres ( $p < 0,001$ ).

Con respecto a la oxidación máxima de grasas, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las cuales los hombres tiene un mayor MFO absoluto ( $p < 0,001$ ) y relativizado por peso ( $p = 0,010$ ), mientras que las mujeres tiene un mayor MFO absoluto y por el  $VO_2\text{máx}$ . ( $p = 0,005$ ) y por la masa magra de las piernas ( $p = 0,048$ ).

**Tabla 1.** Características generales de la muestra NUTAF/NUTAF 2.0 y diferencias entre hombres y mujeres

	<i>n</i>	<i>Total</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
<i>Edad (años)</i>	74	22,72 ± 4,40	22,22 ± 3,50	23,55 ± 5,55	0,237	0,303
<i>Altura (cm)</i>	74	171,80 ± 8,65	176,27 ± 6,36	164,43 ± 6,68	<b>&lt;0,001</b>	-1,825
<i>Masa corporal (kg)</i>	74	75,99 ± 15,70	78,47 ± 14,36	71,92 ± 17,16	0,067	-0,422
<i>IMC (kg · m<sup>-2</sup>)</i>	74	25,81 ± 5,61	25,20 ± 4,02	26,81 ± 7,51	0,279	0,286
<i>Masa magra corporal (kg)</i>	74	54,17 ± 8,72	59,24 ± 6,33	45,84 ± 4,83	<b>&lt;0,001</b>	0,699
<i>Masa grasa (%)</i>	74	23,21 ± 9,94	18,96 ± 7,40	30,21 ± 9,70	<b>&lt;0,001</b>	1,349
<i>Circunferencia de cadera (cm)</i>	74	83,02 ± 14,48	84,83 ± 12,74	80,30 ± 16,61	0,186	-0,314
<i>VO<sub>2</sub>max (mL · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>)</i>	74	41,08 ± 11,62	45,54 ± 10,16	33,88 ± 10,22	<b>&lt;0,001</b>	-1,144
<i>Grelina (pg · mL<sup>-1</sup>)</i>	72	19,34 ± 14,79	17,14 ± 13,25	23,02 ± 16,67	0,103	0,646
<i>GIP (pg · mL<sup>-1</sup>)</i>	72	66,21 ± 32,48	63,50 ± 33,15	70,46 ± 31,53	0,379	0,017
<i>GLP-1 (pg · mL<sup>-1</sup>)</i>	72	9,61 ± 7,01	8,91 ± 6,98	10,78 ± 7,03	0,277	0,421
<i>Insulina (pg · mL<sup>-1</sup>)</i>	73	808,90 ± 713,33	802,13 ± 701,94	819,78 ± 744,13	0,919	-0,042
<i>Leptina (pg · mL<sup>-1</sup>)</i>	69	3911,14 ± 4310,55	2022,46 ± 3719,71	7452,43 ± 2898,30	<b>&lt;0,001</b>	1,440
<i>PYY (pg · mL<sup>-1</sup>)</i>	57	90,85 ± 45,10	88,92 ± 45,48	94,43 ± 45,35	0,663	0,121
<i>MFO absoluto (g · min<sup>-1</sup>)</i>	81	0,37 ± 0,14	0,39 ± 0,16	0,32 ± 0,10	0,15	-0,518
<i>MFO/VO<sub>2</sub>Máx</i>	81	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,14 ± 0,03	<b>&lt;0,001</b>	0,762
<i>MFO/Peso</i>	81	5,10 ± 2,23	5,28 ± 2,38	4,79 ± 1,97	0,338	-0,220
<i>MFO/Magro Total</i>	81	6,97 ± 2,78	6,85 ± 2,93	7,17 ± 2,55	0,618	0,114
<i>MFO/Magro Piernas</i>	81	20,23 ± 8,07	19,62 ± 8,09	21,21 ± 8,08	0,394	0,195

Las diferencias de género ( $p < 0,05$ ) en la prueba t de Student se presentan en negrita. Los valores se expresan como media ± desviación estándar (DE). Abreviaturas: d, d de Cohen; GIP, Polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1, Péptido similar al glucagón-1; MFO absoluto: Oxidación máxima de grasas absoluto; MFO/Magro Piernas: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo de oxígeno y por la masa magra de las piernas; MFO/Magro Total: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo de oxígeno y por la masa magra total; MFO/Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo de oxígeno y por el peso; MFO/VO<sub>2</sub>Máx: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo de oxígeno y por el consumo máximo de oxígeno; MFO: Oxidación máxima de grasas relativizado por consumo de oxígeno; PYY, Péptido tirosina-tirosina; VO<sub>2</sub>max, Consumo máximo de oxígeno (relativizado al peso corporal).

**Tabla 2.** Características generales de la muestra EDUGUTION/APETEX y diferencias entre hombres y mujeres

	<i>n</i>	<i>Total</i>	<i>Men</i>	<i>Women</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
<i>Edad (años)</i>	156	55,73 ± 7,02	56,57 ± 6,12	54,83 ± 7,83	0,122	0,249
<i>Altura (cm)</i>	156	166,94 ± 9,14	173,61 ± 5,28	159,74 ± 6,62	<b>&lt;0,001</b>	0,650
<i>Masa corporal (kg)</i>	156	92,29 ± 17,87	97,62 ± 17,17	86,54 ± 16,90	<b>&lt;0,001</b>	2,326
<i>IMC (kg · m<sup>-2</sup>)</i>	156	33,04 ± 5,50	32,34 ± 5,21	33,82 ± 5,76	0,093	-0,270
<i>Masa magra corporal (kg)</i>	156	56,22 ± 11,16	64,38 ± 7,10	47,42 ± 7,44	<b>&lt;0,001</b>	-2,230
<i>Grasa corporal (%)</i>	156	35,29 ± 7,74	29,75 ± 5,60	41,29 ± 4,66	<b>&lt;0,001</b>	0,714
<i>Circunferencia de cadera (cm)</i>	156	105,28 ± 12,65	109,39 ± 11,24	100,86 ± 12,67	<b>&lt;0,001</b>	2,334
<i>VO<sub>2</sub>max (mL · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>)</i>	156	21,70 ± 5,09	24,37 ± 4,71	18,82 ± 3,78	<b>&lt;0,001</b>	1,292
<i>MFO absoluto (g · min<sup>-1</sup>)</i>	156	0,25 ± 0,94	0,29 ± 0,11	0,22 ± 0,07	<b>&lt;0,001</b>	0,726
<i>MFO/VO<sub>2</sub>Máx (g · min<sup>-1</sup>)</i>	156	0,13 ± 0,44	0,12 ± 0,04	0,14 ± 0,05	<b>0,005</b>	0,017
<i>MFO/Peso (g · min<sup>-1</sup>)</i>	156	2,80 ± 0,88	2,97 ± 0,98	2,61 ± 0,71	<b>0,010</b>	0,421
<i>MFO/Magro Total (g · min<sup>-1</sup>)</i>	156	4,59 ± 1,40	4,47 ± 1,49	4,74 ± 1,29	0,233	-0,042
<i>MFO/Magro Piernas (g · min<sup>-1</sup>)</i>	156	14,06 ± 4,28	13,42 ± 4,52	14,77 ± 3,92	<b>0,048</b>	1,440

Las diferencias de género ( $p < 0,05$ ) en la prueba t de Student se presentan en negrita. Los valores se expresan como media ± desviación estándar (DE). Abreviaturas: d, d de Cohen; MFO: Oxidación máxima de grasas absoluto;  $_{22}$ MFO/Magro Piernas: Oxidación máxima de grasas relativizado por la masa magra de las piernas; MFO/Magro Total: Oxidación máxima de grasas relativizado por la masa magra total; MFO/Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el peso; MFO/VO<sub>2</sub> Máx: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo máximo de oxígeno; VO<sub>2</sub>max, Consumo máximo de oxígeno (relativizado al peso corporal);

## Cohorte 1. Relación hormonas del apetito con escala VAS en adultos sanos

Se examinaron diversas dimensiones del apetito, a través de la escala VAS, incluyendo preguntas relacionadas con el hambre, grado de satisfacción, estado de saciedad, ganas de comer, el deseo de alimentos dulces, salados, sabrosos y grasientos, el promedio de apetito, el promedio de saciado y el apetito total al inicio de la prueba, después de la prueba y las diferencias entre en el inicio y el final evaluando sus relaciones con las concentraciones de leptina, PYY, GIP, GLP-1, insulina y grelina basales.

Después de realizar las regresiones lineales simples por separado entre las hormonas del apetito y la sensación subjetiva de apetito medido en escala VAS, se procedió a ajustar los modelos considerando variables relevantes como; la actividad física, a través de la variable de fitness cardiorrespiratorio MVPA: la nutrición, usando los valores de la ingesta de alimentos medidas con el DIAL: y la condición física a través del RER máximo y perímetro de la cintura. A continuación, se presentan los resultados para las hormonas del apetito en los periodos Pre, Post y Pre-Post.

### Pre ejercicio

Se encontró una relación significativa, donde a mayor nivel de hambre, se asoció con una menor concentración de leptina al inicio de la prueba ( $\beta=0,00$ ,  $p=0,033$ ) tal y como muestra la **Tabla 4**. Los resultados indicaron una asociación significativa entre mayores ganas de comer y una menor concentración de leptina previo al ejercicio ( $\beta=0,00$ ,  $p=0,025$ ) (**Tabla 4**). Se observó una relación inversa entre las ganas de comer salado y la concentración de grelina antes de empezar la prueba ( $\beta=-0,46$ ,  $p=0,029$ ) como se muestra en la **Tabla 4**. Se identificó una relación significativa entre un mayor apetito y una menor concentración de leptina al inicio de la prueba ( $\beta=0,00$ ,  $p=0,012$ ) como se observa en la **Tabla 4**. Aunque la relación entre el apetito total (sumatorio) y la concentración de leptina no alcanzó significación estadística convencional ( $\beta=0,00$ ,  $p=0,056$ ) (**Tabla 4**), se observó una tendencia que sugiere una asociación negativa entre estas variables.

**Tabla 3.** Modelo de regresión lineal para hormonas Pre ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
Leptina	Sensación de hambre	0,000	0,000	-0,255	0,065	0,033
	Ganas de comer	0,000	0,000	-0,267	0,071	0,025
	Promedio apetito	0,000	0,000	-0,299	0,089	0,012
	Sumatorio apetito	0,000	0,000	-0,299	0,053	0,056
Grelina	Deseo de comer algo salado	-0,046	0,021	-0,255	0,065	0,029

Leptina y grelina son incluidas como variables independientes

Como hemos visto anteriormente, después de ajustar por variables relevantes, se observaron asociaciones significativas. Estas asociaciones destacan la relevancia persistente de las variables de apetito y metabolismo, incluso después de considerar factores adicionales. Las siguientes relaciones persistieron a pesar de la inclusión de covariables: ganas de comer con concentración de leptina ( $\beta=0,00$ ,  $p=0,025$ ) y ganas de comer salado con concentración de grelina ( $\beta=-0,46$ ,  $p=0,029$ ) como podemos observar en la **Tabla 5**.

**Tabla 4.** Modelo de regresión lineal ajustada por covariables en Pre ejercicio

		Análisis de regresión					
	Covariable	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
Leptina	Perímetro de cintura	Ganas de comer	0,00	0,00	-0,268	0,063	0,056
	RER máximo	Ganas de comer	0,00	0,00	-0,277	0,08	0,026
	Ingesta de calorías	Ganas de comer	0,00	0,00	-0,234	0,093	0,053
	MVPA	Ganas de comer	0,00	0,00	-0,275	0,076	0,024
Grelina	Perímetro cintura	Deseo de comer algo salado	-0,041	0,021	-0,230	0,113	0,056
	RER máximo	Deseo de comer algo salado	-0,046	0,021	-0,261	0,064	0,033
	Ingesta de calorías	Deseo de comer algo salado	-0,049	0,021	-0,274	0,079	0,021
	MVPA	Deseo de comer algo salado	-0,045	0,021	-0,248	0,064	0,039

Leptina y grelina son incluidas como variables independientes. RER máximo: cociente respiratorio máximo, MVPA: actividad física moderada vigorosa.

#### Post ejercicio

Con respecto a los resultados obtenidos en escala VAS tras finalizar la prueba, encontramos los siguientes resultados: se observó una relación significativa, como muestra la **Tabla 6** indicando que, a mayor nivel de hambre al finalizar la prueba, se asocia con una menor concentración de grelina ( $\beta=-0,42$ ,  $p=0,05$ ). Los resultados revelaron una relación significativa, mostrando que mayores ganas de comer algo salado post prueba se asociaron con un nivel más alto basal en la concentración de PYY ( $\beta=0,21$ ,  $p=0,026$ ) (**Tabla 6**). Se identificó una asociación significativa entre un mayor apetito al finalizar la prueba y una menor concentración de grelina ( $\beta=-0,04$ ,  $p=0,04$ ) como se observa en la **Tabla 6**. Por último, y como se indica en la **Tabla 6**, se identificó una asociación significativa entre el apetito total (sumatorio) después de realizar la prueba de ejercicio y la concentración de grelina ( $\beta=-0,097$ ,  $p=0,048$ ).

**Tabla 5.** Modelo de regresión lineal para hormonas Post ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión					
	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p	
Grelina	Sensación de hambre	-0,042	0,021	-0,23	0,053	0,05	
	Promedio apetito	-0,04	0,019	-0,241	0,058	0,04	
	Sumatorio apetito	-0,097	0,048	-0,232	0,054	0,048	
PYY	Deseo de comer algo salado	0,021	0,009	0,295	0,087	0,026	

Grelina y PYY son incluidas como variables independientes.

#### Pre-Post ejercicio

Finalmente, tras estudiar las diferencias Pre-Post se observó una asociación significativa, indicando que, a mayor diferencia entre el principio y el final del nivel de hambre, se asociaba con una menor concentración de grelina basal ( $\beta=-0,066$ ,  $p=0,07$ ) (**Tabla 7**). Se identificó una asociación significativa, mostrando que mayores ganas de comer entre las diferencias Pre-Post se asociaron con un nivel menor en la concentración de grelina ( $\beta=-0,047$ ,  $p=0,033$ ) como muestra la **Tabla 7**. Se observó una asociación entre la diferencia de apetito y la concentración de grelina ( $\beta=-0,056$ ,  $p=0,09$ ) como podemos comprobar en la **Tabla 7**. Se identificó una

asociación significativa mostrando que, a mayor diferencia Pre-Post de apetito total (sumatorio), hubo una menor concentración de grelina basal ( $\beta=-0,159$ ,  $p=0,013$ ) (**Tabla 7**). Se encontró una asociación significativa, indicando que mayores ganas de comer alguna comida sabrosa entre el principio y el final de la prueba, se relacionaron con una mayor concentración de GLP1 en las muestras sanguíneas basales ( $\beta=0,105$ ,  $p=0,023$ ) como se observa en la **Tabla 7**.

**Tabla 6.** Modelo de regresión lineal para hormonas en la diferencia Pre-Post ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
Variable dependiente		B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
<i>Grelina</i>	Sensación de hambre	-0,066	0,024	-0,311	0,097	0,007
	Ganas de comer	-0,047	0,022	-0,25	0,063	0,033
	Promedio apetito	-0,056	0,021	-0,304	0,092	0,009
	Sumatorio apetito	-0,159	0,063	-0,288	0,083	0,013
<i>GLP-1</i>	Deseo de comer algo sabroso	0,105	0,045	0,266	0,071	0,023

Grelina y GLP-1 son incluidas como variables independientes.

Como se ha mencionado previamente, tras ajustar por las variables pertinentes, se identificaron asociaciones significativas. Estas asociaciones subrayan la importancia continua de las variables de apetito y metabolismo, incluso al tomar en cuenta factores adicionales. Las siguientes relaciones se mantuvieron relevantes, a pesar de la inclusión de covariables: sensación subjetiva de hambre con concentración de grelina ( $\beta=-0,066$ ,  $p=0,07$ ), ganas de comer con concentración de grelina ( $\beta=-0,047$ ,  $p=0,033$ ), ganas de comer sabroso con concentración de GLP1 ( $\beta=0,105$ ,  $p=0,023$ ), sensación subjetiva de apetito con concentración de grelina ( $\beta=-0,056$ ,  $p=0,09$ ) y sensación subjetiva de apetito total (sumatorio) con concentración de grelina ( $\beta=-0,159$ ,  $p=0,013$ ) se muestran en la **Tabla 8**.

**Tabla 7.** Modelo de regresión lineal ajustada por covariables en Pre-Post ejercicio

		Análisis de regresión					
	Covariable	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R <sup>2</sup>	p
<i>Grelina</i>	Perímetro de cintura	Sensación de hambre	-0,061	0,025	-0,295	0,102	0,016
	RER máximo	Sensación de hambre	-0,065	0,025	-0,308	0,102	0,011
	Ingesta de calorías	Sensación de hambre	-0,068	0,024	-0,322	0,102	0,006
	MVPA	Sensación de hambre	-0,066	0,024	-0,313	0,097	0,009
<i>Grelina</i>	Perímetro cintura	Ganas de comer	-0,046	0,021	-0,256	0,086	0,037
	RER máximo	Ganas de comer	-0,050	0,023	-0,263	0,066	0,032
	Ingesta de calorías	Ganas de comer	-0,049	0,022	-0,261	0,067	0,029
	MVPA	Ganas de comer	-0,048	0,022	-0,263	0,076	0,028
<i>Grelina</i>	Perímetro cintura	Sensación de apetito	-0,053	0,021	-0,294	0,107	0,016
	RER máximo	Sensación de apetito	-0,057	0,022	-0,308	0,096	0,011
	Ingesta de calorías	Sensación de apetito	-0,059	0,021	-0,315	0,097	0,008
	MVPA	Sensación de apetito	-0,057	0,021	-0,31	0,096	0,009
<i>Grelina</i>	Perímetro cintura	Sensación total de apetito	-0,145	0,065	-0,269	0,078	0,029
	RER máximo	Sensación total de apetito	-0,177	0,065	-0,321	0,098	0,008
	Ingesta de calorías	Sensación total de apetito	-0,174	0,063	-0,317	0,114	0,007
	MVPA	Sensación total de apetito	-0,155	0,064	-0,283	0,08	0,018
<i>GLP-1</i>	Perímetro cintura	Deseo de comer algo sabroso	0,095	0,048	0,239	0,057	0,053
	RER máximo	Deseo de comer algo sabroso	0,099	0,045	0,254	0,065	0,033
	Ingesta de calorías	Deseo de comer algo sabroso	0,118	0,046	0,3	0,095	0,012
	MVPA	Deseo de comer algo sabroso	0,091	0,043	0,245	0,067	0,04

Grelina y GLP-1 son incluidas como variables independientes. RER máximo: cociente respiratorio máximo, MVPA: actividad física moderada vigorosa.

## Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS en adultos sanos

Se realizó un análisis de las complejas interrelaciones entre la escala VAS y la máxima capacidad de oxidar grasas en individuos sometidos a pruebas de ejercicio calculado a través del consumo de oxígeno.

Las regresiones lineales, con el MFO calculado a través del consumo de oxígeno examinaron cómo las sensaciones subjetivas de apetito y deseo alimenticio, medidas en escala VAS, están relacionadas con la capacidad metabólica de oxidar grasas, evaluada mediante la MFO, considerando y relativizando por diversas variables antropométricas como el consumo máximo de oxígeno, el peso, la masa magra total y la masa magra de las piernas.

Al igual que con la sensación de apetito subjetivo, luego de realizar análisis de regresiones lineales simples de manera independiente con el MFO, se procedió a ajustar los modelos considerando las mismas variables pertinentes: actividad física (MVPA), nutrición (ingesta a través del DIAL), y la condición física (RER y perímetro de la cintura). A continuación, se detallan los resultados obtenidos para las hormonas del apetito en los periodos Pre, Post y Pre-Post.

### Pre ejercicio

Dentro de los resultados obtenidos al inicio de la prueba, se identificó una tendencia significativa, sugiriendo que, a mayores ganas de comer, hay un menor MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno ( $\beta=-12,009$ ,  $p=0,057$ ) como podemos observar en la **Tabla 9**.

**Tabla 8.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Pre ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO-Vo2Máx	Ganas de comer	-12,009	6,215	-0,212	0,045	0,057

MFO-Vo2Máx es incluida como variable independiente. MFO-Vo2Máx: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo máximo de oxígeno.

Después de ajustar por variables pertinentes, no se identificaron correlaciones significativas en los resultados Pre ejercicio.

### Post ejercicio

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la sensación de hambre ( $\beta=4,374$ ,  $p=0,032$ ), el promedio de apetito ( $\beta=3,93$ ,  $p=0,042$ ) y el sumatorio total del apetito ( $\beta=10,858$ ,  $p=0,035$ ) con el MFO (**Tabla 10**). Se observaron asociaciones positivas significativas entre el hambre tras realizar el ejercicio físico y la MFO relativizada por el peso ( $\beta=0,344$ ,  $p=0,011$ ), la masa magra total ( $\beta=0,259$ ,  $p=0,018$ ) y la masa magra de las piernas ( $\beta=0,85$ ,  $p=0,024$ ) como se muestran en la **Tabla 10**. Se encontró una asociación significativa, entre las mayores ganas de comer algo dulce al finalizar la prueba y unos valores de MFO más bajos al relativizarlo por la masa magra de las piernas ( $\beta=-0,338$ ,  $p=0,047$ ) como se observa en la **Tabla 10**. Asociaciones positivas significativas se observaron entre el apetito al finalizar la prueba y la MFO relativizada por el peso ( $\beta=0,279$ ,  $p=0,03$ ), la masa magra total ( $\beta=0,218$ ,  $p=0,035$ ) y la masa magra de las piernas ( $\beta=0,073$ ,  $p=0,039$ ) entre el apetito total (sumatorio) y la MFO relativizada por el peso ( $\beta=0,772$ ,  $p=0,024$ ), la masa magra total ( $\beta=0,558$ ,  $p=0,033$ ) y la masa magra de las piernas ( $\beta=0,205$ ,  $p=0,031$ ) tras acabar la prueba como podemos comprobar en la **Tabla 10**.

**Tabla 9.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Post ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO	Sensación de hambre	4,374	2,008	0,238	0,057	0,032
	Promedio apetito	3,93	1,897	0,227	0,052	0,042
	Sumatorio apetito	10,858	5,051	0,235	0,055	0,035
MFO-Peso	Sensación de hambre	0,344	0,133	0,281	0,079	0,011
	Promedio apetito	0,279	0,126	0,241	0,058	0,030
	Sumatorio apetito	0,772	0,336	0,25	0,063	0,024
MFO-Magro Total	Sensación de hambre	0,259	0,107	0,263	0,069	0,018
	Promedio apetito	0,218	0,102	0,234	0,055	0,035
	Sumatorio apetito	0,588	0,271	0,237	0,056	0,033
MFO-Magro Piernas	Sensación de hambre	0,085	0,037	0,251	0,063	0,024
	Deseo de comer algo dulce	-0,338	0,167	-0,222	0,049	0,047
	Promedio apetito	0,073	0,035	0,229	0,053	0,039
	Sumatorio apetito	0,205	0,093	0,240	0,057	0,031

MFO, MFO-Peso, MFO-Magro Total y MFO-Magro Piernas son incluidas como variables independientes. MFO-Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el peso corporal. MFO-Magro Total: Oxidación máxima de grasas relativizado por la cantidad magra total. MFO-Magro Piernas: Oxidación máxima de grasas relativizado por la cantidad magra de las piernas.

Después de ajustar por variables pertinentes, se identificaron correlaciones significativas en los resultados. Estas conexiones resaltan la importancia constante de las variables relacionadas con el apetito y el metabolismo, incluso al tener en cuenta factores adicionales. La asociación que persistió a pesar de la incorporación de covariables es la sensación subjetiva de hambre con MFO relativizado por el peso ( $\beta=0,344$ ,  $p=0,011$ ) mostrado en la **Tabla 11**.

**Tabla 10.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas ajustada por covariables en Post ejercicio

		Análisis de regresión					
	Covariable	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO-Peso	Perímetro de cintura	Sensación de hambre	0,328	0,165	0,274	0,064	0,05
	RER máximo	Sensación de hambre	0,32	0,132	0,261	0,107	0,018
	Ingesta de calorías	Sensación de hambre	0,321	0,134	0,261	0,088	0,019
	MVPA	Sensación de hambre	0,38	0,139	0,309	0,097	0,008

MFO-Peso incluida como variable independiente. MFO-Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el peso. RER máximo: cociente respiratorio máximo, MVPA: actividad física moderada vigorosa. MFO: oxidación máxima de grasas.

#### Pre-Post ejercicio

En cuanto a los resultados de la escala VAS, mostrando las diferencias entre los resultados antes y después de la prueba, se encontró una asociación significativa, indicando que, a mayor nivel de hambre, hubo un nivel mayor de MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno

( $\beta=17,752$ ,  $p=0,05$ ) (**Tabla 12**). Se identificó una relación significativa, entre las mayores ganas de comer entre el principio y el final de la prueba, y un nivel de MFO más alto al relativizarlo por el consumo máximo de oxígeno ( $\beta=16,664$ ,  $p=0,044$ ) como podemos ver en la **Tabla 12**. Se observó una asociación significativa, indicando que, a mayores ganas de comer salado, hubo unos valores más bajos de MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno ( $\beta=-19,299$ ,  $p=0,023$ ) (**Tabla 12**). Finalmente, se identificó una relación significativa, demostrando que, a mayor apetito entre el principio y el final de la prueba, hubo un MFO más alto relativizado por el consumo máximo de oxígeno ( $\beta=17,208$ ,  $p=0,032$ ) que podemos comprobarlo en la **Tabla 12**.

**Tabla 11.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en diferencia Pre-Post ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
Variable dependiente		B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO-Vo2Máx	Ganas de comer	16,664	8,123	0,225	0,051	0,044
	Deseo de comer algo salado	-19,299	8,319	-0,253	0,064	0,023
	Promedio apetito	17,208	7,869	0,239	0,057	0,032
	Sensación de hambre	17,752	8,924	0,218	0,36	0,05

MFO-Vo2Máx es incluida como variable independiente. MFO-Vo2Máx: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo máximo de oxígeno.

Como se ha observado anteriormente, después de ajustar por las variables pertinentes, se encontraron asociaciones significativas. Estas asociaciones resaltan la importancia constante de las variables de apetito y metabolismo, incluso después de considerar otros factores. Las relaciones que permanecieron significativas a pesar de la inclusión de covariables son: ganas de comer con MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno ( $\beta=16,664$ ,  $p=0,044$ ) y sensación de apetito con MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno ( $\beta = 0,239$ ,  $p=0,032$ ) que se observan en la **Tabla 13**.

**Tabla 12.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas ajustada por covariables en diferencia Pre-Post ejercicio

			Análisis de regresión				
Covariable	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p	
MFO-VO <sub>2</sub> Máx	Perímetro de cintura	Sensación de hambre	20,222	9,317	0,253	0,077	0,33
	RER máximo	Sensación de hambre	20,678	9,075	0,254	0,074	0,025
	Ingesta de calorías	Sensación de hambre	17,479	9,041	0,217	0,046	0,057
	MVPA	Sensación de hambre	19,033	9,486	0,231	0,052	0,048
	Perímetro de cintura	Apetito	17,497	8,189	0,249	0,074	0,036
	RER máximo	Apetito	19,289	8,041	0,268	0,074	0,019
	Ingesta de calorías	Apetito	16,806	7,941	0,236	0,055	0,038
	MVPA	Apetito	21,245	8,24	0,293	0,081	0,011

MFO-VO<sub>2</sub>Máx incluida como variable independiente. MFO- VO<sub>2</sub>Máx: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo máximo de oxígeno. RER máximo: cociente respiratorio máximo, MVPA: actividad física moderada vigorosa. MFO: oxidación máxima de grasas.

## Cohorte 2. Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2

Se llevó a cabo un análisis de las interacciones entre las mediciones de la escala VAS y la capacidad máxima de oxidación de grasas en individuos con DMT2 sometidos a pruebas de ejercicio, utilizando como indicadores para relativizar el MFO el consumo de oxígeno y la frecuencia cardíaca.

### Oxidación máxima de grasas

En las regresiones lineales que utilizaron el MFO como variable dependiente, se investigó cómo las sensaciones subjetivas de apetito y deseo alimenticio, evaluadas mediante la escala VAS, estaban relacionadas con la capacidad metabólica de oxidar grasas. Además, se consideraron diversas variables antropométricas como el consumo máximo de oxígeno y el peso corporal para contextualizar la relación entre las sensaciones alimentarias y la capacidad de oxidación de grasas.

Como en el estudio NUTAF, tras realizar análisis de regresiones lineales simples de manera independiente con el MFO, se procedió a ajustar los modelos considerando la variable de la condición física, representada por el RER y el perímetro de la cintura.

#### Pre ejercicio

Dentro de los resultados Pre ejercicio, los datos mostraron una tendencia significativa sugiriendo que, a una mayor sensación de estar lleno, mayor MFO absoluto ( $\beta=4,281$ ,  $p=0,054$ ) y una asociación significativa entre el deseo de comer algo dulce con un MFO más bajo al relativizarlo por el peso corporal ( $\beta=-0,545$ ,  $p=0,053$ ) como podemos observar en la **Tabla 14**.

**Tabla 13.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Pre ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO	Sensación de lleno	4,281	2,21	0,154	0,024	0,054
MFO-Peso	Deseo de comer algo dulce	-0,545	0,279	-0,155	0,024	0,053

MFO-Peso es incluida como variable independiente. MFO-Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo de oxígeno y el peso.

Después de ajustar por las covariables pertinentes, no se encontraron resultados estadísticamente significativos.

#### Post ejercicio

Como podemos ver en la **Tabla 15**, en los resultados Post ejercicio obtenidos se observó una tendencia que sugiere una asociación significativa entre un menor MFO con una mayor sensación de estar satisfecho ( $\beta=-4,656$ ,  $p=0,051$ ).

**Tabla 14.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en Post ejercicio sin ajuste

		Análisis de regresión				
	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO	Sensación de satisfecho	-4,656	2,369	-0,167	0,028	0,051

MFO es incluida como variable independiente. MFO: Oxidación máxima de grasas.

Como hemos dicho, después de ajustar por variables pertinentes, se identificaron correlaciones significativas. Estas conexiones resaltan la importancia constante de las variables relacionadas con el apetito y el metabolismo, incluso al tener en cuenta factores adicionales. Las siguientes asociaciones, persistieron a pesar de la incorporación de covariables: MFO con la sensación de estar satisfecho ( $\beta=-0,195$ ,  $p=0,041$ ) (Tabla 16), MFO relativizado por el VO<sub>2</sub>máx ( $\beta=0,161$ ,  $p=0,047$ ), relativizado por peso ( $\beta=0,159$ ,  $p=0,048$ ) y relativizado por masa magra de las piernas ( $\beta=0,166$ ,  $p=0,039$ ) con ganas de algo dulce (Tabla 16).

**Tabla 15.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas ajustada por covariables en Post ejercicio

			Análisis de regresión				
	Covariable	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO	Perímetro de cintura	Sensación de satisfecho	-5,422	2,632	-0,195	0,031	0,041
MFO-VO <sub>2</sub> Máx	Perímetro de cintura	Deseo de algo dulce	14,257	7,115	0,161	0,029	0,047
MFO-Peso	Perímetro de cintura	Deseo de algo dulce	0,714	0,357	0,159	0,029	0,048
MFO-Magro Piernas	Perímetro de cintura	Deseo de algo dulce	0,153	0,073	0,166	0,031	0,039

MFO, MFO-VO<sub>2</sub>Máx, MFO-Peso y MFO-Magro Piernas son incluidas como variables independientes. MFO: Oxidación máxima de grasas. MFO-VO<sub>2</sub>Máx: Oxidación máxima de grasas relativizado por el consumo máximo de oxígeno. MFO-Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el peso. MFO-Magro Piernas: Oxidación máxima de grasas relativizado por la cantidad magra de las piernas.

Como se mencionó, tras ajustar por variables relevantes, se encontraron correlaciones significativas, destacando la persistente importancia del apetito y el metabolismo, incluso al considerar otros factores. Las siguientes asociaciones se mantuvieron a pesar de incluir covariables: MFO con la diferencia de sensación de estar satisfecho ( $\beta=-0,166$ ,  $p=0,037$ ) (Tabla 17), MFO relativizado por el peso ( $\beta=0,163$ ,  $p=0,043$ ) y relativizado por la masa magra de las piernas ( $\beta=-0,168$ ,  $p=0,037$ ) con la diferencia del deseo de comer algo dulce (Tabla 17) y MFO con la diferencia promedio saciado ( $\beta=-0,167$ ,  $p=0,037$ ) (Tabla 17).

**Tabla 16.** Modelo de regresión lineal para oxidación máxima de grasas en diferencia Pre-Post ejercicio con ajuste

			Análisis de regresión				
	Covariable	Variable dependiente	B	EE $\beta$	$\beta$	R2	p
MFO	RER máximo	Sensación de satisfecho	-5,765	2,745	-0,167	0,028	0,037
	RER máximo	Promedio saciado	-5,204	2,478	-0,167	0,029	0,037
MFO-Peso	RER máximo	Deseo de comer algo dulce	0,732	0,358	0,163	0,027	0,043
MFO-Magro Piernas	RER máximo	Deseo de comer algo dulce	0,155	0,073	0,168	0,029	0,037

MFO, MFO-Peso y MFO-Magro Piernas son incluidas como variables independientes. MFO: Oxidación máxima de grasas. MFO-Peso: Oxidación máxima de grasas relativizado por el peso. MFO-Magro Piernas: Oxidación máxima de grasas relativizado por la cantidad magra de las piernas. RER máximo: cociente respiratorio máximo.

## DISCUSIÓN



La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo analizar el efecto agudo del ejercicio físico en la regulación del apetito en adultos jóvenes sanos y en personas obesas o con sobrepeso con DMT2, y determinar la influencia del nivel previo de las hormonas reguladoras del apetito, así como de la capacidad de oxidar grasas durante el ejercicio sobre los cambios en la sensación de apetito.

Los principales hallazgos obtenidos en este estudio revelan las interacciones entre las características sociodemográficas, las hormonas del apetito y la capacidad metabólica de oxidar grasas en respuesta al ejercicio físico agudo.

## Cohorte 1. Adultos sanos

En el estudio NUTAF/NUTAF 2.0, se analizaron las interacciones entre las hormonas del apetito y las respuestas subjetivas al hambre, evaluadas mediante la escala VAS, tanto antes como después del ejercicio, así como las diferencias entre el inicio y el final de la prueba. Se revelaron asociaciones notables, como la presencia de una relación inversa entre el nivel de hambre y la concentración de leptina al inicio del ejercicio. Además, se observó que un aumento en las ganas de comer tanto antes como después del ejercicio se asociaba consistentemente con un nivel más bajo en la concentración de leptina y un nivel más bajo de grelina respectivamente. Asimismo, se identificaron asociaciones significativas entre las sensaciones de apetito y las concentraciones de grelina y GLP-1. Estas conexiones persistieron incluso después de ajustar por variables clave, como el perímetro de cintura, el RER máximo, la ingesta de alimentos y la actividad física diaria.

Las asociaciones relevantes en la población sana se evidenciaron aún más, destacando, por ejemplo, que una capacidad mayor de oxidar grasas se asociaron con mayores niveles de hambre al finalizar la prueba. De manera similar, la intensificación de las ganas de comer, especialmente de alimentos salados, mostró vínculos consistentes con la capacidad de oxidar grasas, persistiendo estas asociaciones incluso después de ajustar por factores como la actividad física y la ingesta dietética.

## Relación hormonas del apetito con escala VAS Pre ejercicio, Post ejercicios y diferencia Pre-Post en adultos sanos

Las diferencias sociodemográficas entre hombres y mujeres en nuestra muestra destacan patrones significativos, revelando discrepancias en la estatura, masa corporal magra, porcentaje de grasa corporal y consumo máximo de oxígeno. La mayor estatura y masa corporal magra en hombres sugieren diferencias en la composición corporal, mientras que el porcentaje de grasa corporal superior en mujeres puede estar relacionado con las variaciones hormonales. La diferencia en el consumo máximo de oxígeno refleja las disparidades en la capacidad aeróbica entre sexos. La influencia hormonal, como se evidencia en la diferencia entre los niveles más elevados de grelina y leptina en mujeres, puede ser debido a la mayor cantidad de grasa corporal en mujeres y, por consiguiente, mayores niveles basales de leptina debido a la relación entre el porcentaje de grasa y las concentraciones de esta hormona supresora del apetito(2,37). Por tanto, y de manera compensatoria, las mujeres producirán mayores niveles de concentración de grelina para equilibrar ese efecto superior anorexigénico de la leptina, estableciendo el balance con la hormona orexigénica, ya que la interacción conjunta de ambas hormonas tanto a nivel celular como en el organismo genera efectos sinérgicos que establecen una conexión de homeostasis entre la regulación energética y las funciones inmunológicas(115). Estas diferencias

en las concentraciones de grelina y leptina puede contribuir a las variaciones en las respuestas al ejercicio y en las sensaciones subjetivas de apetito entre géneros. Las diferencias genéticas en mujeres llegan a causar la ingesta excesiva de alimentos y, por tanto, la posible obesidad, debido a la peculiaridad del tratamiento de sabores y control de la alimentación, afectando en el procesamiento dopaminérgico de los sabores hedónicos y en el control inhibitorio de la alimentación(116). Además, la progesterona puede aumentar los atracones y la ingesta estimulada por estados emocionales negativos durante la fase lútea(116). Estas diferencias fisiológicas y hormonales entre hombres y mujeres parece estar mediado por las diferencias de movilización y oxidación de ácidos grasos, así como en el almacenamiento postprandial, que influyen en la distribución de grasa(117,118). Las mujeres oxidan más grasas durante el ejercicio y la magnitud de la disparidad de sexos en la oxidación de grasas aumenta con la intensidad del ejercicio(42,117) lo que podría ser determinante en las diferencias de respuestas. Se encontraron diferencias en el consumo máximo de oxígeno entre hombres y mujeres, siendo este mayor en hombres. Asimismo, en cuanto a la oxidación máxima de grasas, se identificaron diferencias significativas entre los sexos. Los hombres mostraron un mayor MFO tanto absoluto como relativizado por el peso. Por otro lado, las mujeres exhibieron una mayor capacidad de oxidación de grasas relativizada por el  $VO_2$  máximo y la masa magra de las piernas. Estos resultados resaltan la necesidad de considerar las diferencias fisiológicas de género al interpretar los hallazgos y diseñar intervenciones.

En cuanto a las variables estudiadas se identificaron asociaciones significativas entre diversas dimensiones y sensaciones subjetivas del apetito, tanto antes como después del ejercicio, y las concentraciones de hormonas reguladoras, como leptina, grelina, PYY y GLP-1 en las mediciones basales.

#### Escala VAS Pre ejercicio

Al analizar las hormonas del apetito con la sensación subjetiva, revelan relaciones significativas entre la sensación de hambre, ganas de comer, apetito y ganas de comer salado con las hormonas leptina y grelina. Concretamente los resultados obtenidos al inicio de la prueba como son la relación entre el nivel elevado de hambre y las ganas de comer con la baja concentración de leptina, podría deberse a la acción anorexigénica de leptina, la cual, posiblemente debido al estado de ayuno de los participantes presenta niveles basales bajo, lo que se transforma en la activación de señales activadoras del apetito. Aunque las asociaciones con el apetito total y las concentraciones de leptina antes de la prueba no alcanzaron significación estadística, apuntan a tendencias importantes que deben ser también incluidas en nuestro análisis y que refuerzan la idea de que las concentraciones bajas de leptina concuerdan con aumentos en el apetito, hambre y ganas de comer. Según los resultados del estudio de Patterson et al.(119), la leptina está involucrada en la regulación a corto plazo del equilibrio energético. Por tanto, tal y como muestran nuestros hallazgos, una concentración reducida de leptina podría desencadenar un incremento en el nivel de apetito de los participantes. Las posibles razones detrás de estos incrementos en los niveles de apetito podrían incluir la compensación por modificaciones en la homeostasis energética, buscando el consumo de alimentos para paliar las señales activadoras del apetito derivadas, una mejora en la sensibilidad a la leptina, y su consecuente correcta respuesta por parte del sistema endocrino, así como disminuciones en la masa grasa y el peso corporal(57,120). Como mostró Rosenbaum et.(121), una de las principales funciones fisiológicas de la leptina es señalar los estados de equilibrio energético negativo y la disminución de las reservas de energía. Todo esto desencadenará, por tanto, señales activadoras del apetito para reponer las reservas energéticas corporales, gracias a la actividad específica de la leptina para regular la alimentación en respuesta a las calorías almacenadas o "alimentación homeostática"(122). En un bucle regulador de retroalimentación ideal, la leptina controla el nivel de reservas energéticas, el hipotálamo recibe la señal de la leptina y se produce una ingesta o

gasto energético(123), en nuestro caso, los sujetos sanos de nuestro estudio se encuentran en un momento de reservas energéticas bajas, por lo que las concentraciones de leptina deberán estar disminuidas, así como las señales de ingesta elevadas. Cabe pensar, por tanto, que tanto la sensación de hambre, como ganas de comer y el apetito de los participantes antes de la prueba de ejercicio estén elevados y los niveles de leptina estén bajos. Además, la persistencia de las asociaciones antes de la prueba, como son las ganas de comer con la leptina, después de ajustar variables como el perímetro de cintura, el RER máximo, la ingesta de alimentos y la actividad física destaca la robustez de estas relaciones en el contexto del estudio y subraya la relevancia continua de esta variable en la regulación del apetito. No obstante, algunas asociaciones perdieron significancia, lo que sugiere que ciertos factores desconocidos en nuestro estudio podrían modular la relación entre hormonas del apetito y la sensación subjetiva de apetito medido en escala VAS. Sin embargo, la persistencia de la asociación resalta la importancia continua de las variables relacionadas con las ganas de comer y la leptina.

Por otro lado, y en relación a lo comentado anteriormente, la asociación inversa entre las ganas de comer salado y la concentración de grelina antes de la prueba podría sugerir una influencia específica de la grelina en las preferencias alimentarias, particularmente relacionadas con los alimentos salados, sugiriendo posibles adaptaciones fisiológicas antes de la actividad física, a pesar de que la mayoría de estudios, como por ejemplo los de Patterson et al.(119), muestran que la grelina y la leptina intervienen en la regulación a corto plazo del equilibrio energético. Habitualmente, los niveles de grelina se correlacionan con el hambre(124), son altos antes de una comida y se suprimen después de esta(125). En general, la supresión de los niveles circulantes de grelina es mayor tras comidas más copiosas y calóricas, dependiendo de la composición de los macronutrientes(119). En nuestros hallazgos, sin embargo, contrario a la hipótesis, vemos una relación inversa entre los niveles más bajos de la hormona estimuladora del apetito grelina y su relación con las ganas de comer salado de los participantes. Estos resultados podrían estar influenciados por el grado de entrenamiento de los participantes ya que, como muestran Shakiba et al.(126), 12 semanas de entrenamiento con ejercicio tanto de fuerza, resistencia y concurrente en personas con sobrepeso y obesidad redujeron los niveles de grelina acilada. No obstante, en nuestros resultados a pesar de que nuestro tipo de población en el estudio NUTAF y NUTAF 2.0 no tiene sobrepeso, podrían estar influenciados por el grado de entrenamiento de nuestros pacientes, estimulando una reducción en los niveles basales de grelina. De manera parecida, como muestran los estudios de Kamegai et al.(127) la leptina inhibe directamente la secreción de grelina. Por tanto, otra de las razones en la disminución de los niveles de grelina podría ser consecuencia de los niveles de leptina, actuando de manera secundaria la liberación de la grelina en relación a la leptina. En el estudio llevado a cabo por Ravussin et al.(128) donde los participantes tenían una restricción para comer solo durante la mañana, los niveles de grelina tendían a disminuir durante la noche, y se reducían los valores medios de la hormona del hambre grelina sobre todo por la mañana. De nuevo, la hora en las que se realizaban las diferentes mediciones podría ser determinante para con los niveles bajos de grelina de nuestros participantes, independientemente del deseo de ingesta de alimentos salados que podrían estar mediados por otros factores. Se ha comprobado, tal y como muestra la revisión de Somogyi et al.(129), que una falta de sueño adecuado o de calidad se relaciona con alteraciones en los niveles de grelina, lo que puede provocar trastornos en el equilibrio energético y, como consecuencia, un aumento de peso. Estos resultados de la investigación de Somogyi et al.(129) podrían explicar la relación inversa y contradictoria de nuestros resultados, en los cuales, podría existir un trastorno en el equilibrio energético debido a la situación de ayuno de nuestros participantes, que deberían tener elevadas las concentraciones de grelina. A pesar de las relaciones establecidas entre la grelina y las sensaciones subjetivas de apetito del deseo de comer algo salado, sigue siendo una cuestión de controversia que necesita seguir siendo estudiada para aclarar la asociación, ya que parece ser que el aumento de las ganas de comer algo salado con la disminución de la grelina no han sido estudiadas hasta el momento,

por lo que será necesario incidir en líneas de investigaciones futuras en este sentido. La persistencia de las ganas de comer salado con la grelina, después de ajustar por el perímetro de cintura, el RER máximo, la ingesta de alimentos y la actividad física destaca la robustez de esta relación en el contexto del estudio a pesar de la poca robustez de la asociación en la literatura científica. No obstante, algunas asociaciones perdieron significancia, lo que sugiere que la relación entre hormonas del apetito y la sensación subjetiva de apetito medido en escala VAS podría estar modulado por ciertos factores que se escapan de nuestro entendimiento o estudio. Por tanto, será necesario continuar con los estudios para poder discernir con mayor claridad las asociaciones entre las hormonas basales del apetito y la sensación subjetiva de apetito pre ejercicio medido en escala VAS.

#### Escala VAS Post-ejercicio

Cuando asociamos las hormonas del apetito basal con la sensación subjetiva en escala VAS al finalizar la prueba, nuestros hallazgos muestran asociaciones entre los niveles de apetito, hambre y ganas de comer salado con las concentraciones de grelina y PYY. En este sentido, las respuestas del apetito y la ingesta energética desencadenadas por el ejercicio han sido mayormente atribuidas a las alteraciones en las concentraciones sistémicas de hormonas gastrointestinales que desempeñan un papel en la regulación del apetito, tales como GLP-1, PYY y la grelina(130). No obstante, es importante destacar que el ejercicio agudo no solo tiene influencia sobre la liberación de estas hormonas gastrointestinales, sino que también genera cambios significativos a nivel metabólico que podrían contribuir a las modificaciones inducidas por el ejercicio en el apetito y la ingesta de energía(131). Por tanto, simplificar nuestros hallazgos únicamente al efecto del ejercicio es olvidar el aspecto multifactorial del que depende nuestras sensaciones subjetivas de apetito.

En nuestro estudio, niveles bajos en la concentración de grelina se asocian con la sensación de hambre y apetito aumentados después del ejercicio, algo que parece ir en contra, como hemos dicho anteriormente, de lo que habitualmente encontramos en la literatura científica donde, aumentos en las concentraciones grelina, hormona orexigénica, se asocian con aumentos en el apetito, hambre o en el deseo de alimentos(132). No obstante, debido a la realización de ejercicio físico, los resultados podrían estar alterados por el gasto calórico que han sufrido los participantes tras la prueba de ejercicio hasta la extenuación. De hecho, Mayer et al.(133) sugirieron que el control de la alimentación es tan flexible que cualquier incremento en el gasto energético debido al ejercicio se compensa automáticamente con un aumento proporcional en la ingesta de calorías. Por tanto, independientemente de los niveles basales de grelina, el ejercicio físico parece actuar en la modificación del hambre o apetito de nuestros participantes, aumentando las sensaciones de hambre y apetito para compensar la pérdida de calorías. En línea con nuestros resultados, los estudios de Holliday A. y Blannin A.(62) concluyeron que el apetito subjetivo no se suprimió significativamente después del ejercicio a pesar de las respuestas significativas tanto de la grelina como del GLP-1 hacia un estado más anorexigénico, cuestionando el papel de la grelina y del GLP-1 como regulador del apetito en el estado Post-ejercicio. No obstante, se ha demostrado que un mayor nivel de intensidad del ejercicio favorece la supresión del apetito(134). Esta supresión de corta duración del hambre respalda la hipótesis de que el ejercicio agudo es capaz de producir un balance energético negativo a corto plazo(135). Esta idea se concluye en el meta análisis de Schubert et al.(136) en el cual observan que el ejercicio provoca cambios en los niveles de hormonas afectando al comportamiento alimentario, lo que podría contribuir a cambios futuros en la ingesta de alimentos después del ejercicio. Estos resultados respaldan la idea de que las sensaciones de apetito subjetivo se ven afectadas no solo

por aspectos metabólicos asociados con la liberación o supresión de hormonas del apetito después del ejercicio físico, sino también por una interacción de aspectos metabólicos que contribuyen al control de la ingesta alimentaria. Se requiere una mayor investigación en este sentido para entender con mayor profundidad las relaciones entre el apetito subjetivo mediado por la hormona grelina y la actividad física.

En segundo lugar, la relación significativa entre mayores ganas de comer algo salado Post ejercicio y una mayor concentración basal de PYY es interesante y merece una consideración detallada. El PYY es conocido por su papel en la señalización de saciedad(20,64) y, por tanto, la asociación positiva con el deseo de alimentos salados podría indicar una respuesta fisiológica específica, pero contraria a lo esperado, hacia la ingesta de este tipo de alimentos. En relación a la sensación subjetiva de comer salado, tal y como muestran los estudios de Hamilton et al.(137), aquellos participantes que estaban incluidos en el grupo de ayuno reportaron mayor apetito por alimentos dulces, salados, sabrosos y grasos. Por tanto, debido a la situación de ayuno de nuestros participantes, cabe pensar que los resultados obtenidos en nuestro estudio mantienen acuerdo con los hallados en el suyo independientemente de los niveles basales de PYY que podrían haber sufrido modificación después de hacer ejercicio. En línea con esto, los resultados de Hamilton et al.(137) evidenciaron que en un periodo de ayuno y una posterior sesión de ejercicio se produce una inhibición de las concentraciones de PYY a pesar de que se ha observado que habitualmente el ejercicio físico agudo produce incrementos en las concentraciones de PYY(136,138–140). Aunque nosotros no hemos podido realizar mediciones de las concentraciones hormonales Post-ejercicio, el efecto orexigénico con el aumento en las ganas de comer salado de nuestros participantes, podrían estar influenciadas por una disminución en las concentraciones de la hormona producido por el ejercicio físico. A pesar de esto, y en apoyo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, esta falta de correlación entre las medidas hormonales y subjetivas del apetito podría deberse a una desconexión entre el hambre biológica y la subjetiva, lo que sugiere que tal vez el ejercicio influye en el apetito(141) con mayor efecto en el deseo de comer algo salado para reponer las sales perdidas, que el propio poder anorexigénico de la hormona PYY. Además, tal y como se muestra en los estudios de Holliday A. y Blannin A.(62) en los participantes con alimentación *ad libitum* se produjo una ingesta de carbohidratos después del ejercicio que podría estar influenciada por el deseo de alimentos salados, los cuales habitualmente suelen ser ricos en sales y calorías, para la resíntesis de glucógeno después del ejercicio a pesar de la falta de supresión significativa del apetito inducida por el ejercicio en su estudio. En cualquier caso, como hemos dicho anteriormente, debido a la situación de ayuno en nuestras mediciones, tenemos fortalezas científicas que avalen el aumento de las concentraciones de PYY a pesar de obtener resultados en los que se vean incrementadas las ganas de comer algún alimento salado. Se ha estudiado extensamente acerca de las respuestas del apetito después del ejercicio como un factor que puede influir en la supresión o activación inducida por el ejercicio de esta hormona. Sin embargo, se necesitan investigaciones futuras para dilucidar estos efectos en la respuesta del PYY especialmente donde se mida tanto la sensación de comer salado como la hormona PYY Post ejercicio.

Escala VAS Pre-Post ejercicio

Finalmente, los resultados obtenidos al analizar las diferencias entre el inicio y el final de la prueba, sugieren una relación compleja entre la diferencia del nivel de hambre, las ganas de comer y la concentración de grelina antes y después de la prueba, así como una asociación con la concentración de GLP-1. Todos estos hallazgos, al ser ajustados por covariables como el

perímetro de cintura, RER máximo, ingesta de calorías y MVPA continúan con el grado de significación y muestran una asociación más fuerte, lo que demuestra la robustez de nuestros resultados de manera independiente entre variables.

Se ha reportado una mayor diferencia del nivel de hambre, ganas de comer y apetito entre el principio y el final de la prueba asociados con una menor concentración de grelina basal. Aunque la asociación entre la diferencia del apetito total y la concentración de grelina no alcanzó significación estadística convencional, se observó una tendencia cercana a la significación. Esto sugiere que la concentración de grelina puede estar también relacionado con el apetito total, considerado como la suma de diferentes aspectos del apetito. Estos hallazgos sugieren que la grelina, una hormona que se libera principalmente en respuesta al hambre y estimula el apetito(142,143), puede estar más influenciada por el ejercicio físico, aunque no hayamos podido comprobarlo con mediciones hormonales Post-ejercicio, que por el propio nivel de hambre del individuo. Concretamente, a medida que la diferencia entre las ganas de comer entre las mediciones Pre-Post ejercicio aumentan, se relaciona con niveles más bajos de la concentración de grelina. Es decir, cuanto más baja es la concentración de grelina basal, mayor es el apetito que van experimentando los sujetos al finalizar la prueba con la diferencia al inicio. Como puede observarse, de nuevo y al igual que en el Post, estamos ante unos resultados contrarios a lo establecido en literatura(142,143). Por tanto, cabe pensar, como hemos comentado anteriormente, que el ejercicio tiene mayor influencia en el apetito subjetivo que la propia actuación de las hormonas del apetito. No obstante, tal y como comenta Stensel(144) en su estudio, cuando analizó la grelina y el hambre, de los estudios de Broom et al.(145,146), se observaron pocas correlaciones significativas entre la grelina y el hambre por lo que cabe preguntarse si los cambios inducidos por el ejercicio en la grelina influyen directamente en el hambre como parece ser que ha ocurrido en nuestros hallazgos ya que, a pesar de no tener mediciones de la grelina Post-ejercicio, el aumento del apetito posterior podría sugerir cambios en la hormona que desencadenarían el hambre o las ganas de comer que tienen nuestros sujetos. La ausencia de cambios en la hormona grelina y su consecuente ausencia de cambios en el hambre, fue confirmado en dos estudios recientes(144,147). Sin embargo, por otro lado, como muestran los estudios de Matos et al.(148), las sesiones de entrenamiento de intensidad moderada y vigorosa provocaron una disminución en los valores de grelina, lo que podría traducirse en una disminución en el hambre, apetito o ganas de comer. En cualquier caso, tal y como muestra el meta análisis realizado por Schubert et al.(136), aquellos ejercicios que suponen una mayor demanda energética, tienden a reportar una mayor supresión del apetito. Más concretamente sugieren que el ejercicio físico tiene un efecto moderado en los niveles de hormonas del apetito, disminuyendo, entre otros, la concentración de grelina(136), contrario a nuestros resultados en los cuales, después de realizar una sesión hasta la extenuación, tienen un mayor apetito que antes de realizar la prueba, lo que puede sugerir que la prueba no supuso una gran demanda energética para ellos debido a esa ausencia en la supresión del apetito. Contrario a estos resultados, Deighton et al.(16) proporcionaron pruebas de que el ejercicio máximo es un potente desencadenante para suprimir la grelina, aunque, como ocurre en nuestros hallazgos, el propio ejercicio aumentó los niveles de hambre en el periodo de Post-ejercicio. Por tanto, tal y como muestra esta Tesis Doctoral, el aumento del hambre a pesar de la baja concentración de la hormona orexigénica, puede estar mediado por la modificación que se produce con la actividad física independientemente del hambre, apetito o ganas de comer en las mediciones posteriores a la prueba. Dado que la relación entre el entrenamiento y las respuestas al apetito ha suscitado un interés considerable y no hay un claro consenso, está justificada la necesidad de

obtención de más información sobre las respuestas hormonales de la grelina y del deseo de ingesta energética al entrenamiento.

Por otro lado, se observó que las diferencias entre el principio y el final de la prueba de las ganas de comer alguna comida sabrosa se relacionaron con una mayor concentración basal de GLP-1. Es decir, aquellos sujetos sanos que presentaron mayor concentración de GLP-1 basal, tuvieron mayores ganas de comer comida sabrosa después de realizar ejercicio físico que antes. El GLP-1 es una hormona que se libera en respuesta a la ingesta de alimentos, especialmente de comidas ricas en ácidos grasos y en nutrientes(20,142,149). Por lo tanto, estos resultados hallados podrían indicar que la anticipación o la satisfacción asociada con la ingesta de alimentos sabrosos, como pueden ser aquellos alimentos ricos en ácidos grasos, puede modular la liberación de GLP-1. Es decir, la habitual respuesta del organismo a la hora de ingerir ácidos grasos, como es la liberación de GLP-1, podría influir gracias al efecto hedónico. Cuando el sujeto tiene antojos por alimentos sabrosos, comenzaría a liberar la hormona GLP-1 por anticipación. En otro sentido, una teoría argumenta que la reducción de los niveles circulantes de GLP-1 durante estados hipocalóricos se considera desfavorable, ya que probablemente esté vinculada con una disminución en la sensación de saciedad y un aumento en la ingesta energética(150,151). Debido al estado de ayuno de nuestros participantes, la liberación de GLP-1 podría estar provocando la apetencia por alimentos altamente calóricos o muy palatales, como los alimentos sabrosos, para favorecer la ingesta de alimentos. De acuerdo a estos hallazgos contrarios a lo esperado, los resultados obtenidos por Lim et al.(152) muestran una asociación positiva entre la diferencia Pre-Post de hambre y la GLP-1. Al igual que en nuestros resultados, los pacientes estaban en circunstancias hipocalóricas y, al contrario de lo que se hipotetizó, se produjo un aumento en el deseo de comer sabroso autodeclarado por escala VAS, con el aumento de GLP-1 circulante(152). Como en nuestros resultados, las investigaciones concluyen que, aunque no rechazan el papel de los mecanismos biológicos en la promoción de la saciedad, la importancia de sus hallazgos es que la simple medición de las concentraciones de GLP-1 no puede predecir de forma fiable el cambio en las respuestas de la VAS al apetito(152). Sin embargo, algunos estudios han demostrado el aumento del GLP-1 después de realizar ejercicio físico(130,153), lo que se transformaría en una prolongación de la saciedad debida a los aumentos inducidos por el ejercicio de las hormonas supresoras del apetito(154). De nuevo, contrario a nuestros resultados en los que encontramos un aumento en el deseo de comer algo sabroso después de realizar ejercicio físico. Por tanto, debido a los resultados hallados en nuestro estudio, se hace imprescindible continuar con la investigación de esta relación bajo condiciones similares.

Aunque la leptina, GLP1 y el PYY se analizan con regularidad y se reconocen como "hormonas de saciedad" y la grelina sea considerada como "hormona activadora del apetito", aún existe escasa evidencia que respalde la relación entre las concentraciones circulantes de estas hormonas y la sensación subjetiva de apetito cuando la medimos en escala VAS después de hacer ejercicio físico. Por tanto, los niveles circulantes de leptina, grelina, GLP1 y PYY, frecuentemente utilizados como marcadores en estudios sobre el apetito alimentario, no son consistentes como predictores confiables de las respuestas si realizamos las mediciones de apetito subjetivo con la escala VAS, ya que, la falta de una influencia fuerte del ejercicio sobre el apetito o las incongruencias de la misma en todos los estudios puede deberse a que las VAS no son lo suficientemente sensibles para detectar pequeños cambios después del ejercicio(155). La evidencia derivada en individuos sanos, antes de que se realice una prueba de ejercicio físico, con los niveles reducidos de leptina en estado de ayuno ejercen una influencia significativa en el incremento del apetito subjetivo previo a la realización de actividad física. Gracias a los niveles

apropiados de tejido adiposo saludable y la consiguiente regulación adecuada del apetito y la flexibilidad metabólica, se establece una asociación pertinente entre el apetito subjetivo y objetivo. Esto conlleva a la experimentación de incrementos en la sensación de hambre o apetito cuando la hormona anorexigénica leptina se encuentra en niveles bajos. Sin embargo, los resultados entre los niveles basales de la hormona grelina y un aumento sustancial en los niveles de hambre y apetito, los aumentos del PYY con las ganas de comer salado o el GLP-1 y su deseo de alimentos sabrosos en los individuos sanos sometidos a actividad física, podría atribuirse a los ajustes compensatorios que se desencadenan para restablecer las calorías consumidas durante la sesión de ejercicio, la influencia del estado de ayuno, sueño o la anticipación por determinados alimentos independientemente del efecto orexigénico o anorexigénico inherente de las hormonas. Es notable que, en este contexto, el impacto del ejercicio parece ejercer una influencia más pronunciada en sujetos sanos en comparación con el potencial efecto de la secreción hormonal. Pudiendo sugerir la influencia multifactorial del ejercicio físico sobre el apetito, así como los aspectos hedónicos, más allá del simple desencadenamiento de hormonas reguladoras del apetito. No obstante, se requiere continuar con investigaciones adicionales para comprender mejor la relación entre los niveles circulantes de las hormonas del apetito con la sensación subjetiva de apetito antes y después de una prueba de ejercicio físico en condiciones de ayuno.

## Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS Pre ejercicio, Post ejercicios y diferencia Pre-Post en adultos sanos

El análisis de las interacciones entre la escala VAS y la máxima capacidad de oxidar grasas en individuos sanos sometidos a pruebas de ejercicio a la propia intensidad MFO, ofrece una serie de resultados sobre la relación entre las sensaciones subjetivas de apetito y el metabolismo de las grasas. En esta Tesis Doctoral estudiamos cómo las sensaciones de apetito y deseo alimenticio, medidas en la escala VAS, se relacionan con la capacidad metabólica de oxidar grasas, evaluada mediante la MFO, teniendo en cuenta diversas variables antropométricas como el consumo máximo de oxígeno, el peso, la masa magra total y la masa magra de las piernas.

### Escala VAS Pre ejercicio

Los resultados revelaron una tendencia significativa que sugiere una asociación inversa entre las ganas de comer al inicio de la prueba y la MFO, relativizada por el consumo máximo de oxígeno. Específicamente, se observó que, a mayores niveles de ganas de comer, existe un nivel más bajo en la capacidad del cuerpo para oxidar grasas durante el ejercicio, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística convencional.

Este hallazgo plantea importantes implicaciones para comprender cómo las sensaciones subjetivas de apetito pueden influir en el metabolismo de las grasas durante el ejercicio. La posible MFO más baja en respuesta al aumento de las ganas de comer, sugiere que las señales metabólicas y las percepciones subjetivas del hambre pueden interactuar de manera compleja, afectando la capacidad del cuerpo para utilizar las reservas de grasa como fuente de energía durante el ejercicio. Habitualmente, el ayuno provoca un aumento en el metabolismo de grasas, mientras que la alimentación induce un mayor metabolismo de carbohidratos(156). En cambio, contrario a esta idea, en nuestros resultados se deriva que, nuestro sistema homeostático al detectar una situación de ganas de comer, decide preservar las reservas energéticas del organismo para tenerlas disponibles en situaciones extremas, pues nuestro cuerpo tiene una tendencia innata a conservar las reservas energéticas(37). De esta manera, la aparente simplicidad del equilibrio energético encubre una intrincada red de factores biológicos, nutricionales, psicológicos y conductuales que interactúan entre la ingesta y el gasto calórico(157), junto con numerosos sistemas reguladores y mecanismos de retroalimentación que operan simultáneamente en la homeostasis energética(158). Las interacciones fisiológicas entre la disponibilidad de sustratos energéticos y las respuestas hormonales determinan la estabilidad del peso corporal y la composición corporal(159). Otra posible razón sería la que hipotetizaron Péronnet y Haman(160), los cuales sugirieron que esta oxidación de grasas más baja es más probable que se deba a diferencias en la distribución de combustible después de un ayuno nocturno debido a variaciones en la ingesta calórica y en el balance energético del día o días anteriores, así como en la disponibilidad de carbohidratos. Es decir, la situación de ayuno previo de nuestros sujetos sanos promueve un equilibrio hacia la protección de las reservas “infinitas” de grasa para agotar primero los hidratos de carbono disponibles en el organismo. En otras palabras, está influido principalmente por el equilibrio energético y la composición de macronutrientes de la dieta(160). Sin embargo, estos mismos autores concluyen que en un estado de equilibrio energético perfecto, las cantidades de grasa oxidada provenientes de los depósitos de grasa cubren con precisión cualquier déficit energético, o que, y lo que más nos interesa, la acumulación de energía en los depósitos de grasa compensa exactamente cualquier exceso de energía(160). En línea con nuestros resultados, según el estudio de Dote-Montero et al.(161) en condiciones normales, cuando hay una diferencia entre la cantidad de energía consumida a través de la alimentación y la cantidad de energía gastada por el cuerpo, esta

diferencia se compensa principalmente mediante el equilibrio de grasas. Por tanto, en nuestro estudio, debido a la baja acumulación de energía de nuestros sujetos, determinado por el estado de ayuno, hacen que el cuerpo oxide menor cantidad de grasas para compensar esa baja ingesta de alimentos, actuando en el equilibrio entre el déficit en la ingesta de alimentos y el déficit en la oxidación de energías para que las reservas de energía en forma de grasa puedan ser utilizada cuando sea necesario. En cambio, hay estudios como los de Heilbronn et al.(162) donde el ayuno produjo un aumento en la oxidación de grasas cuando se comparaba con pruebas similares sin ayuno previo o los resultados de Vicente-Salar et al.(162) donde la tasa de oxidación de grasas es similar tanto en estado alimentado como en estado de ayuno en intensidades altas de ejercicio.

A pesar de los avances en la investigación sobre la oxidación de grasas durante el ejercicio en sujetos en ayuno y su relación con el hambre antes de realizar la prueba, aún no existe un consenso claro en la literatura científica. Los estudios han arrojado resultados contradictorios, y la cuestión de si afecta el apetito subjetivo en la oxidación de grasas durante una prueba de ejercicio en ayunas, sigue siendo objeto de debate. Se requieren más investigaciones rigurosas y bien controladas para abordar esta incertidumbre y proporcionar una comprensión más completa de los efectos del ayuno en el metabolismo de las grasas durante la actividad física.

#### Escala VAS Post-ejercicio

Las asociaciones presentadas en el estudio Post-ejercicio establecen relaciones entre tres variables relacionadas con el apetito y la ingesta alimentaria: nivel de hambre, deseo de consumir alimentos específicos, concretamente dulces, y apetito en general con la capacidad del organismo para utilizar ácidos grasos como fuente de energía durante el ejercicio físico, medida mediante la tasa máxima de oxidación de grasas, relativizada por las variables antropométricas que incluyen el peso corporal, la masa magra total y la masa magra de las piernas.

Inicialmente, se encontró una relación significativa entre un elevado nivel de hambre y apetito al finalizar la prueba y un mayor MFO relativizado a través del peso, la masa magra total y de las piernas. Esto sugiere que, altos niveles en el uso de ácidos grasos como fuente de energía durante el ejercicio, aumenta el nivel de hambre y/o apetito Post ejercicio, ya que, debido al estado energéticamente bajo de hidratos de carbono, se prioriza el uso de fuentes de energía “inagotables” como son las reservas de grasa(159). Esto sucede ya que el equilibrio energético no solamente representa la relación entre la energía ingerida y la energía utilizada, sino que también comprende la totalidad de los balances de grasas, carbohidratos y proteínas(159). Este hallazgo puede estar relacionado con la necesidad del cuerpo de obtener energía de fuentes disponibles cuando se experimenta hambre ya que, al tener una baja disponibilidad de glucosa debido al estado de ayuno, el cuerpo tendrá que usar las fuentes de grasa disponible. Aunque existe evidencia de los mecanismos de retroalimentación negativa involucrados en la saciedad, se sabe menos sobre los factores que impulsan el hambre y la ingesta de alimentos(163). No obstante, se ha observado una asociación positiva y significativa entre la masa magra y la ingesta de energía tanto en personas delgadas como en aquellas con sobrepeso u obesidad(163), lo cual confirma nuestros resultados previos así como varios hallazgos en la literatura científica que lo corroboran tal y como vemos en los estudios de Hopkins et al.(18) y Weise et al.(164). Debido a la asociación hallada en nuestro estudio, podemos determinar que, el ejercicio donde existe un importante uso de las grasas como fuente principal, conlleva a aumentos del hambre para reestablecer las pérdidas de calorías, debido al equilibrio entre la pérdida y la ingesta de energías. Por el contrario, en otros estudios se observó una correlación negativa entre la cantidad de grasa corporal usada y la ingesta de energía, así como entre el nivel de hambre y la ingesta de energía en personas delgadas(165,166). En otro estudio, se compararon ejercicio continuo al 50 % del  $VO_2$ máx. con ejercicio de intervalos al 70 %. Los resultados mostraron una

mayor supresión del hambre inmediatamente después del ejercicio de intervalos(167). Sin embargo, en el propio estudio, no clarificaron si el efecto sobre el hambre se debía al protocolo de intervalos o a la intensidad del ejercicio. En esta misma línea, y contrario a nuestros hallazgos, varias investigaciones confirman la supresión del apetito después del ejercicio de alta intensidad(16,168,169). En resumen, se observó una asociación significativa entre un aumento en la oxidación de ácidos grasos durante el ejercicio físico y el nivel de hambre y el apetito al finalizar la prueba, manteniéndose significativas el hambre relativizado por el peso al ser ajustados por covariables como el perímetro de cintura, RER máximo, ingesta de calorías y MVPA, mostrando la robustez e independencia de las asociaciones, indicando una priorización de las reservas de grasa como fuente de energía en condiciones de ayuno o un aumento en la sensación subjetiva de hambre y apetito para reestablecer las calorías gastadas durante el ejercicio. Esta relación puede estar reflejando, como hemos comentado, las necesidades energéticas del tejido metabólicamente activo. Sin embargo, otros estudios muestran resultados contradictorios respecto a la supresión del apetito después del ejercicio de alta intensidad, por lo que es necesario más estudios acerca de esta relación bajo las mismas condiciones.

Otra de las asociaciones que se encontraron fue el aumento del deseo de comer alimentos dulces con una MFO baja, cuando la relativizamos por el peso. Contrario a los hallazgos encontrados en nuestro estudio, en el estudio llevado a cabo por Brondel et al.(170) cuando el índice de oxidación de las grasas era elevado, los sujetos tenían preferencia por los alimentos dulces tras acabar la prueba. Más concretamente, en este estudio determinaron que el consumo de diferentes desayunos dulces cambió los valores del cociente respiratorio(170), por lo que quizás, el propio deseo por el desayuno dulce, y gracias al apetito hedónico, pudiera influir sobre la baja oxidación de grasas de nuestros sujetos. Además, según los estudios de Cameron et al.(171) el ayuno previo de los sujetos puede aumentar el hambre, la recompensa hedónica de la comida y el deseo de alimentos dulces, por lo que la situación de ayuno de los sujetos de nuestro estudio podría desencadenar el deseo de comer alimentos dulces. Sin embargo, se cree que la glucosa desempeña un papel en la iniciación de la comida, ya que esta suele ir precedida de un descenso de las concentraciones de glucosa en sangre(172,173). En este sentido, los resultados de nuestro estudio podrían explicarse, por un lado, por el agotamiento de la glucosa como fuente primaria de energía, ya que los sujetos muestran un bajo MFO y, por otro, ese propio uso de la glucosa producirá el deseo de alimentos. Como resultado, el organismo desencadena una serie de mecanismos para promover la ingesta de alimentos dulces, conocidos por su elevado contenido de glucosa. De esta forma, se produciría una recuperación de las calorías gastadas a través de la vía glucolítica. En este sentido, un meta análisis realizado por Flint et al.(55) encontraron una asociación inversa entre las concentraciones de insulina y la sensación de hambre en personas sanas, similar a nuestros resultados debido al nivel bajo de insulina que nuestros sujetos deberían mostrar debido a su estado de ayuno y el posterior deseo de alimentos dulces, pero no observaron una correlación significativa entre las concentraciones de glucosa y la sensación de hambre o saciedad(55). La literatura existente sugiere que aún no se ha establecido de manera definitiva si las concentraciones de glucosa e insulina en la sangre pueden servir como biomarcadores del apetito, dado que esta relación se ve influenciada por diversos procesos metabólicos(55,173). No obstante, el efecto del uso de las reservas de hidratos de carbono, podría desencadenar en nuestros sujetos el deseo de alimentos que restablezcan dichas calorías gastadas. En otro sentido, el deseo de alimentos dulces después de realizar ejercicio físico, podría darse independientemente de las reservas energéticas gastadas o la intensidad del ejercicio ya que, según el estudio de Larson-Meyer et al(155) el ejercicio puede generar un aumento en el deseo de comer, especialmente en mujeres, ya sea como una respuesta compensatoria al gasto energético de la actividad, influenciado por cambios en las hormonas que regulan el apetito o como resultado de motivaciones psicológicas, como la sensación de merecer un postre después de hacer ejercicio. En este caso, es posible que nuestros participantes se vieran influenciados por la asociación establecida entre el estímulo de recompensa posterior al ejercicio físico de la

ingesta de alimentos dulces. Así, es común tener asociado el fin del ejercicio físico con una ingesta de alimentos que no “podríamos permitirnos” fuera de esta situación.

#### Escala VAS Pre-Post ejercicio

Los resultados obtenidos de la escala VAS revelaron asociaciones significativas entre los niveles subjetivos de apetito y las respuestas metabólicas en la diferencia Pre-Post después de la prueba de ejercicio. En primer lugar, se encontró una asociación positiva entre el nivel de hambre, apetito y las ganas de comer Pre-Post y un MFO más alto relativo al consumo máximo de oxígeno. Esta asociación sugiere que, el cuerpo, tras el uso de los ácidos grasos como combustible, necesita recuperar las calorías perdidas durante la prueba, por lo que a modo de respuesta intensifica el estado de hambre, apetito o las ganas de comer en la diferencia Pre-Post. En otras palabras, para mantener la homeostasis energética, el número de calorías gastadas durante el ejercicio deben ser reemplazadas. Acorde a nuestro estudio, tal y como muestran los hallazgos de Christoffersen et al.(159) las interacciones fisiológicas entre la disponibilidad de combustibles energéticos y las respuestas hormonales y enzimáticas son fundamentales para mantener la estabilidad del peso corporal y la composición corporal. Esto ocurre cuando las ingestas de macronutrientes están equilibradas por tasas comparables de gasto energético y oxidación de sustratos(159). En la misma línea, como comenta el estudio de Abbott et al.(174) un excedente o un déficit en la ingesta energética se amortiguará mediante cambios en las reservas de grasa: una pérdida en caso de restricción energética y una ganancia durante un excedente en la ingesta energética. Por tanto, la situación de déficit calórico producido por el ayuno de nuestros participantes, se transforma en una pérdida mayor de calorías de las reservas de grasa, lo que a su vez supone un aumento del hambre, apetito o ganas de comer para, gracias al equilibrio energético, reemplazar las calorías gastadas durante el ejercicio. Contrario a nuestros hallazgos, los estudios llevados a cabo por Douglas et al.(140), una sola sesión de ejercicio suprimió transitoriamente el apetito después del ejercicio tanto en individuos delgados como con sobrepeso. Siguiendo la línea de la supresión del apetito después de una prueba de ejercicio, los resultados obtenidos por McCarthy et al.(175) demostraron que el lactato producido en pruebas de alta intensidad, superiores al 75 %  $VO_2$ máx., es un mediador clave de la supresión del apetito tras el ejercicio debido a la supresión de la hormona orexigénica grelina. Además, las investigaciones de Rothschild et al.(176), mostraron que el ejercicio realizado en estado de ayuno nocturno puede incrementar la oxidación de grasas durante el ejercicio submáximo en contraste con el ejercicio realizado después de haber desayunado, de ahí el nivel más alto de MFO en nuestros resultados independientemente de la sensación subjetiva de apetito, inhibida en el estudio anterior, y que en nuestro caso puede estar influenciada por factores externos como lo hedónico.

Finalmente se encontró una asociación entre un elevado deseo de comer algo salado y un MFO bajo al relativizarlo por el consumo máximo de oxígeno. A pesar de que el deseo de alimentos está influenciado principalmente por el estado energético, más concretamente por el contenido energético de los alimentos consumidos previamente y las calorías gastadas durante la prueba(170), en nuestros resultados encontramos que, un MFO más bajo, se asoció con el deseo de comer algo salado en las diferencias Pre-Post. Es decir, valores bajos de MFO durante la prueba de ejercicio físico se relaciona con un deseo de alimentos salados mayor al final de la prueba que al principio. Estos hallazgos podrían atribuirse al agotamiento del glucógeno como fuente principal de energía, dado el menor índice de oxidación de grasas observado en los participantes. Como resultado, el cuerpo desencadena una serie de mecanismos para promover la ingesta de alimentos salados, habitualmente compuestos por un alto contenido en carbohidratos. En apoyo a esta idea, encontramos el concepto denominado en la literatura científica como “punto de cruce” (crossover concept), para comprender el efecto del ejercicio sobre el equilibrio de la oxidación de carbohidratos y de grasas(71,118,177,178). Más

concretamente, el concepto de punto de cruce describe el momento en el que la intensidad del ejercicio influye cuando la contribución del hidratos relevante para la demanda de energía excede la oxidación de grasas(71,118,177,178). Por tanto, es probable que nuestros sujetos, debido a esa baja oxidación de grasas, aumentaran el uso de los hidratos como fuente principal de energía. Por consiguiente, la depleción de las reservas de glucógeno produjera un aumento del deseo de ingesta de alimentos salados para recuperar las calorías perdidas, tal y como hemos dicho anteriormente y apoyándonos en los estudios de Mayer et al.(133) y Christoffersen et al.(159) en el que sugirieron que el control del consumo de alimentos es tan adaptable que cualquier aumento en el gasto energético inducido por el ejercicio se compensa automáticamente con un incremento proporcional en la ingesta de calorías, hecho fundamental para mantener la estabilidad del peso corporal y la composición corporal. A pesar de esto, como venimos contando, los resultados comunes en la literatura científica han demostrado que los episodios únicos de ejercicio aeróbico de moderada a alta intensidad suprimen transitoriamente el hambre(130,139,153). A pesar de que hay una gran cantidad de variabilidad aparente en las evaluaciones de hambre a corto plazo, el ejercicio se asocia con una supresión robusta del hambre para una gran proporción de individuos(179). Debido a los resultados contradictorios y poco aclaratorios al respecto, se necesitan investigaciones adicionales que sean rigurosas y estén adecuadamente controladas para abordar esta incertidumbre y proporcionar una comprensión más exhaustiva de los efectos de la oxidación de grasas sobre el deseo de alimentos dulces.

Se exploraron las interacciones entre las sensaciones subjetivas de apetito, medidas a través de la escala VAS, y la capacidad metabólica del cuerpo para oxidar grasas durante el ejercicio físico agudo en personas sanas. Los resultados obtenidos revelaron asociaciones significativas entre las respuestas del apetito y las respuestas metabólicas tanto antes como después del ejercicio, así como las diferencias pre y post ejercicio bajo condiciones de ayuno. Estos hallazgos sugieren la influencia observada de los procesos de compensación por el gasto energético que se manifiesta a través de la elección de alimentos tanto salados como dulces, en busca de un equilibrio energético óptimo. Además, indican una influencia crucial de la disponibilidad de fuentes energéticas y la priorización de la utilización de grasas como fuente principal durante el ejercicio físico agudo. Es importante destacar que la limitada influencia del ejercicio en el apetito o los resultados contradictorios en los estudios previos podrían atribuirse a la insuficiente sensibilidad de la escala VAS para identificar sutiles cambios posteriores al ejercicio. Este aspecto subraya la necesidad de utilizar métodos más sensibles y específicos para evaluar las respuestas del apetito en el contexto del ejercicio físico. Los participantes sanos de nuestro estudio exhibieron una disminución en la tasa máxima de oxidación de grasas asociado con un aumento de las ganas de comer, lo cual sugiere una estrategia metabólica dirigida a preservar las reservas energéticas del cuerpo ante condiciones de alta demanda energética. Este fenómeno refleja la capacidad del organismo para gestionar eficazmente sus recursos energéticos, priorizando la conservación de estos para situaciones de exigencia extrema. La relación entre una MFO alta y un aumento del apetito y el hambre puede atribuirse al ejercicio que implica una significativa utilización de grasas como sustrato energético principal. Este tipo de ejercicio se asocia con incrementos en el apetito, dirigidos a restablecer el déficit calórico generado como resultado del balance entre la pérdida y la ingesta de energía, aspectos fundamentales para mantener la estabilidad del peso corporal y la composición corporal. Asimismo, las preferencias alimentarias que ocurren tras la ejecución de la actividad física confirman la notable influencia del apetito hedónico y las variadas respuestas fisiológicas destinadas a reponer específicos macronutrientes agotados durante el ejercicio. Este fenómeno revela una interacción donde la demanda energética inducida por el ejercicio incita a una selección alimentaria influenciada tanto por factores hedónicos como por necesidades nutricionales específicas.

## Cohorte 2. Adultos con Diabetes Mellitus tipo 2

En relación al estudio EDUGUTION/APETEX, con los sujetos con DMT2, los resultados principales revelan las interacciones entre las características sociodemográficas y la capacidad metabólica para oxidar grasas en respuesta al ejercicio físico agudo. La investigación llevada a cabo, ha mostrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a sus características físicas y respuestas fisiológicas al ejercicio. Los resultados revelan disparidades notables en variables como estatura, masa corporal, composición corporal y capacidad de oxidación de grasas. Específicamente, se observó que los hombres exhiben una mayor estatura, masa corporal y masa corporal magra, así como una circunferencia de cadera superior, mientras que las mujeres presentan un porcentaje de grasa corporal más elevado.

Se incluyeron tanto hombres como mujeres en ambos estudios para garantizar su relevancia para una población más amplia. Por tanto, la inclusión de ambos sexos podría haber aumentado la diversidad en los resultados, ya que previamente se han observado diferencias basadas en el sexo. Estudios anteriores han demostrado que los efectos relacionados con el apetito fueron más prominentes en mujeres que en hombres, mientras que los efectos relacionados con el metabolismo energético fueron más destacados en hombres que en mujeres(180).

Relación ejercicio físico agudo a intensidad MFO con escala VAS Pre ejercicio, Post ejercicios y diferencia Pre-Post en adultos con DMT2

El análisis de las interacciones entre la escala VAS y la capacidad máxima de oxidar grasas en individuos con DMT2 sometidos a pruebas de ejercicio a intensidad MFO, arroja una serie de resultados sobre la relación entre las sensaciones subjetivas de apetito y el metabolismo de las grasas. En esta parte de la Tesis Doctoral, se investiga cómo las sensaciones de apetito y el deseo alimenticio subjetivo de personas con sobrepeso u obesidad y DMT2 se relacionan con la capacidad metabólica para oxidar grasas, teniendo en cuenta diversas variables antropométricas como el consumo máximo de oxígeno, el peso, la masa magra total y la masa magra de las piernas.

Escala VAS Pre ejercicio

Tras el análisis de los resultados encontrados, las asociaciones significativas entre una mayor sensación de estar lleno y un mayor MFO sugiere una posible relación entre la saciedad percibida y la capacidad del cuerpo para oxidar grasas durante el ejercicio. Esto podría indicar que nuestros individuos con DMT2 que experimentan una mayor sensación de estar llenos o saciados al inicio del ejercicio tienen una capacidad metabólica más inclinada a utilizar las grasas como fuente de energía durante la prueba de ejercicio físico. Esto puede deberse gracias a la gestión del balance energético caracterizada por su capacidad dinámica para que las alteraciones de un lado de la balanza pueden desencadenar una reacción compensatoria en el otro lado del sistema(18). Estas respuestas de compensación están diseñadas para reducir al mínimo las interrupciones en el equilibrio energético y, por consiguiente, en el peso corporal(181). Más concretamente, tal y como explica Blundell et al.(182) la regulación de la ingesta de alimentos implica un equilibrio entre procesos excitatorios, relacionados con la necesidad de consumir energía y el hambre, y procesos inhibitorios, asociados con la saciedad y la supresión del hambre. Esta sensibilidad a los procesos excitatorios e inhibitorios puede modularse mediante señales procedentes de las reservas energéticas del organismo(182). De esta forma, las sensaciones subjetivas de saciedad

que sienten nuestros sujetos con DMT2, desencadenarían respuestas por parte del organismo para aumentar el gasto energético y mantener estable el peso corporal. No obstante, la regulación del equilibrio energético es asimétrica: los periodos de déficit energético desencadenan señales más fuertes para resistir la pérdida de peso que los periodos de exceso de energía para restaurar el equilibrio, especialmente bajo condiciones de una acumulación excesiva de grasas (18). Esta asimetría se evidencia en estudios donde los cambios en el hambre y la ingesta son mayores en respuesta al déficit energético que al exceso, es decir, la variabilidad en los cambios de peso es mayor durante la sobrealimentación que durante la subalimentación, indicando una regulación más estricta del peso corporal durante el déficit energético(182,183). Además, la sensación subjetiva de sentirse lleno o saciado, podría indicar que las reservas energéticas de nuestros sujetos se encuentran repletas. Debido a esa cantidad de energía almacenada, el cuerpo maximiza su capacidad de usar sustratos energéticos a través de las grasas. No obstante, aunque los sujetos del estudio estaban en un estado de ayuno, es importante considerar que esta condición puede estar influenciada por la DMT2. Esta enfermedad metabólica puede manifestarse a través de un desequilibrio entre el apetito objetivo y subjetivo, siendo este último el resultado de un exceso de calorías almacenadas en forma de grasa o de una insensibilidad a la insulina. La ausencia de una correlación significativa entre las mediciones hormonales y las percepciones subjetivas del apetito sugiere la existencia de una discrepancia entre la sensación de hambre biológica y la experimentada subjetivamente, resaltando la complejidad de los mecanismos regulatorios que intervienen en la respuesta metabólica al ejercicio y su impacto en el control del apetito (141).

Por otro lado, la asociación significativa encontrada en los resultados Pre entre el deseo de consumir algo dulce y un MFO más bajo al relativizarlo por el peso podría sugerir que los individuos que tienen un mayor deseo de consumir alimentos dulces pueden tener una capacidad metabólica relativamente más baja para oxidar grasas, lo que podría influir en su capacidad para utilizar las reservas de grasa como fuente de energía durante el ejercicio. La reserva de hidratos de carbono se regula estrechamente ajustando los niveles de oxidación a los niveles de ingesta, por lo que cualquier desequilibrio energético diario se resuelve principalmente mediante cambios en el almacenamiento y la utilización de lípidos(174,184). Debido a la situación observada de preferencia por alimentos dulces entre nuestros sujetos, se puede inferir la presencia de un estado hipocalórico en las reservas de carbohidratos. Este fenómeno se atribuye a la restricción alimentaria asociada al ayuno, y tal y como indica Abbot et al.(174) desencadenaría un ajuste metabólico caracterizado por un incremento en la oxidación de grasas para compensar dicho desequilibrio. No obstante, el deseo de alimentos dulces de nuestros sujetos con pre obesidad u obesidad y DMT2 puede ser debido a una respuesta anticipatoria por parte del organismo, ya sea por hábito antes del ejercicio, por hábito de la hora o por señales ambientales debido a la segregación de hormonas metabólicas en anticipación a una comida próxima(185,186). Por lo tanto, cuando se conoce el momento de una comida, y especialmente una comida grande, todo el sistema gastrointestinal se prepara en anticipación con la secreción de insulina iniciada por señales del cerebro y comienza antes de que una comida anticipada esté disponible(187). En el contexto de nuestro estudio, es posible que los participantes estén desencadenando respuestas anticipatorias debido a la recompensa Post ejercicio que esperan recibir al finalizar la prueba. Específicamente, la anticipación de la gratificación asociada con el término de la actividad física podría activar mecanismos fisiológicos y neurocognitivos que preparan al organismo para recibir y metabolizar los nutrientes y la energía posteriormente disponibles. Este proceso podría influir en su percepción subjetiva del hambre y la saciedad.

La persistencia de la sensación de estar lleno en relación con el MFO ajustado por la frecuencia cardíaca y ajustado por la frecuencia cardíaca y el peso, así como la sensación de saciedad en relación con MFO ajustado por la frecuencia cardíaca, tras controlar por variables como el

perímetro de la cintura y el RER máximo, resalta la consistencia de esta asociación dentro del ámbito de nuestro estudio. Sin embargo, algunas de estas asociaciones perdieron significancia durante el análisis, lo que sugiere la posible influencia de factores adicionales no contemplados en nuestro estudio o que escapan a nuestro entendimiento. Por consiguiente, se requiere continuar con investigaciones adicionales para esclarecer con mayor precisión las relaciones entre las hormonas del apetito en estado basal y las sensaciones subjetivas de apetito previas al ejercicio, medidas mediante la escala VAS. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar las sensaciones subjetivas de saciedad y los deseos alimenticios en relación con el metabolismo de las grasas durante el ejercicio. Estos resultados pueden tener implicaciones importantes para el diseño de estrategias nutricionales y de ejercicio personalizadas, así como para la comprensión de los mecanismos subyacentes que regulan la relación entre el apetito y el metabolismo de las grasas en contextos de actividad física con diabéticos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que se necesitan más investigaciones para confirmar estas asociaciones y comprender completamente sus implicaciones clínicas.

#### Escala VAS Post ejercicio

Los resultados posteriores al ejercicio muestran una tendencia que indica una asociación significativa entre un menor MFO y una mayor sensación de estar satisfecho. Una posible explicación podría ser que la sensación de saciedad después del ejercicio esté relacionada con la percepción subjetiva de los efectos del ejercicio en el cuerpo. Se sabe que el ejercicio puede inducir cambios en la percepción subjetiva del apetito y la saciedad(2,188) y estas percepciones pueden influir en el comportamiento alimentario posterior al ejercicio. Por ejemplo, se ha demostrado que el ejercicio aumenta la sensación de saciedad y reduce el apetito en algunas personas, lo que podría llevar a una menor ingesta de alimentos después del ejercicio(19,189). Además, de acuerdo a las investigaciones de Deighton et al., la supresión del apetito es mayor cuanto mayor es la intensidad del ejercicio(16), respaldando nuestros hallazgos que revelan una disminución del MFO seguida de una supresión del apetito, especialmente en el contexto de la intensidad del ejercicio. La elevada intensidad de nuestro protocolo de ejercicio, junto a la poca capacidad aeróbica y condición física de nuestros sujetos con DMT2, conlleva a un aumento significativo en los requerimientos energéticos del organismo, lo que a su vez puede limitar la oxidación de grasas en favor de fuentes de energía más rápidamente disponibles. Esta priorización metabólica hacia sustratos energéticos alternativos en detrimento de las reservas de grasas, podría explicar la disminución del MFO observada. Así, este fenómeno podría influir en la supresión subsiguiente del apetito ya que la alta demanda energética inducida por el ejercicio extenuante puede desencadenar mecanismos regulatorios que inhiben la sensación de hambre. De acuerdo con nuestros hallazgos, encontramos las investigaciones de Westerterp-Plantenga et al.(190) en las cuales tanto las personas obesas como las no obesas mostraron una reducción significativa del hambre y de la ingesta energética después del ejercicio, la cual podría deberse a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático durante el ejercicio que puede intensificarse para superar una deficiencia energética temporal, concluyendo que el ejercicio no aumenta la ingesta de alimentos a corto plazo en la perspectiva de la obesidad como ellos hipotetizaron(190). Esta “anorexia inducida por el ejercicio” está bien respaldada por la evidencia disponible(135,140,190–192), sin embargo, existe evidencia que sugiere que la composición corporal y el nivel de actividad física habitual influyen en la sensibilidad al apetito, posiblemente a través de una señalización postprandial más sensible en individuos con un mejor perfil lipídico y una mayor actividad física(163). Este fenómeno puede entenderse como parte de un mecanismo más amplio mediante el cual la actividad física regular y la composición corporal impactan en los procesos homeostáticos y no homeostáticos del control del apetito(163).

La persistencia de la relación entre el MFO y la sensación de estar satisfecho y entre el MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno, relativizado por y el peso y relativizado por la masa magra de las piernas con el deseo de algo dulce, tras considerar variables como el perímetro de la cintura y el RER máximo, resalta la solidez de las variables de nuestro estudio. No obstante, algunas de estas asociaciones perdieron su relevancia durante el análisis, lo que apunta a la posible influencia de factores no abordados en nuestra investigación o que aún no comprendemos completamente. Por tanto, es esencial continuar con investigaciones adicionales para esclarecer con mayor precisión las relaciones entre las hormonas del apetito en su estado basal y las sensaciones subjetivas de apetito tras el ejercicio, evaluadas mediante la escala VAS.

#### Escala VAS Pre-Post ejercicio

Al igual que con los resultados Post ejercicio, los resultados obtenidos en Pre-Post ejercicio, reflejan una asociación estadísticamente significativa entre la reducción de la capacidad de oxidación máxima de grasas y el incremento en las sensaciones subjetivas de saciedad, satisfacción y sentirse lleno experimentadas entre el inicio y la conclusión del periodo de ejercicio. Es decir, indica que los sujetos con DMT2 reportaron sentirse más saciados, satisfechos y llenos al finalizar el período de evaluación en comparación con el inicio del mismo. Como se ha discutido previamente, la intensidad del ejercicio induce un cambio en la priorización metabólica, favoreciendo la utilización de fuentes de energía de rápida absorción sobre la oxidación de grasas. Esta adaptación fisiológica puede resultar en una disminución en la capacidad de oxidación de grasas durante el ejercicio extenuante. Además, la fatiga inducida por el ejercicio puede tener un efecto supresor sobre el apetito a corto plazo, lo que conduce a una percepción aumentada de saciedad, satisfacción y plenitud en los individuos.

Por último, se identificó una asociación significativa entre un aumento del MFO absoluto, MFO relativizado por el consumo máximo de oxígeno, peso y masa magra de las piernas y un aumento en el deseo de alimentos dulces en las diferencias Pre y Post ejercicio. Es decir, aquellos sujetos con un mayor MFO durante la prueba de ejercicio físico, tuvieron un deseo aumentado de alimentos dulces al final de la prueba con respecto al principio. Estos hallazgos podrían ser el resultado de unas preferencias alimentarias y selección de alimentos moldeadas por aspectos psicológicos, incluyendo las asociaciones aprendidas entre la actividad física y la gratificación, así como la percepción subjetiva de las necesidades nutricionales tras el ejercicio. En nuestro caso, los individuos con DMT2, debido al poco hábito de realizar ejercicio físico, pueden asociar el consumo de alimentos dulces con una sensación de recompensa inmediata o satisfacción después del ejercicio. Esto explicaría por qué aumenta su deseo de alimentos dulces al final de la prueba con respecto al inicio. Según el estudio de Finlayson et al.(186) los procesos hedónicos, así como su influencia en la preferencia por los alimentos, podrían ser modulados por el gasto energético inducido por el ejercicio para fomentar el consumo excesivo en las personas propensas a la alimentación compensatoria. Además, esta investigación muestra que los resultados hallados pueden indicar que los mecanismos basados en la recompensa desempeñan un papel en la tendencia a compensar en exceso tras el ejercicio(186) que, dada la condición física de los participantes, así como la posibilidad de desequilibrios metabólicos asociados con la DMT2, es posible que el incremento observado en el deseo subjetivo de alimentos dulces pueda exceder los requerimientos hormonales o metabólicos presentes en su organismos. Este fenómeno sugiere la posibilidad de una respuesta alimentaria influenciada no solo por necesidades biológicas, sino también por factores psicológicos y sociales, los cuales podrían estar aumentados en individuos con condiciones de salud específicas. En concreto, un mayor deseo implícito de comer después del ejercicio puede ayudar a explicar por qué algunas personas compensan en exceso durante episodios agudos de ingesta de alimentos(186).

La persistencia de las asociaciones entre el MFO y la sensación de estar satisfecho, así como con el promedio de saciado, y el MFO relativizado por el peso y relativizado por la masa magra de las piernas con el deseo de comer algo dulce, teniendo en cuenta factores como el perímetro de la cintura y el RER máximo, subraya la fiabilidad de las variables en nuestro estudio. También se mantuvo las asociaciones con el MFO relativizado por la frecuencia cardíaca con la sensación de estar satisfecho y del promedio de saciado. Sin embargo, algunas de estas relaciones perdieron relevancia durante el análisis, lo que sugiere la posible influencia de factores no explorados en nuestra investigación o aún no completamente comprendidos. Por lo tanto, es crucial continuar con investigaciones adicionales para aclarar con mayor precisión las conexiones entre las hormonas del apetito en su estado basal y las sensaciones subjetivas de hambre después del ejercicio, evaluadas mediante la escala VAS.

Se llevó a cabo un análisis de las interacciones entre las sensaciones subjetivas de apetito, evaluadas mediante la escala visual analógica, y la capacidad metabólica del organismo para oxidar grasas durante el ejercicio físico agudo en sujetos con sobrepeso u obesidad y DMT2. Se observó que la sensación de saciedad o satisfacción de los participantes, así como el deseo de alimentos dulces, estaban asociados con una mayor oxidación de grasas durante la misma, lo cual sugiere una mediación por parte de la capacidad homeostática para equilibrar el gasto y el consumo energético. Estas señales son cruciales para regular el uso de diferentes fuentes de energía, como las grasas, en respuesta a las señales de almacenamiento energético o del apetito subjetivo. Sin embargo, a pesar de llevarse a cabo la prueba en estado de ayuno, se observó una desconexión entre las señales de apetito objetivas y subjetivas debido a la acumulación excesiva de grasas y las inflexibilidades metabólicas asociadas con la obesidad. Esto sugiere que la sensación de saciedad en los sujetos obesos puede estar determinada por factores más complejos que simplemente la ingesta de alimentos, incluyendo la disfunción metabólica. Además, los resultados mostraron una máxima oxidación de grasas durante el ejercicio, junto con una sensación de saciedad y plenitud tanto al final de la prueba como en la diferencia entre el inicio y el final. Esto resalta la influencia del ejercicio sobre el apetito, especialmente durante pruebas de alta intensidad o hasta la extenuación, que producen una inhibición temporal del apetito y una mayor sensación de saciedad en los participantes. Es importante destacar que el estado de resistencia a la insulina o el sobrepeso y la obesidad de los participantes pueden influir en el uso de fuentes de energía durante el ejercicio, priorizando aquellas relacionadas con altos requerimientos energéticos debido a su baja condición física, en detrimento de la oxidación de grasas, que es habitual bajo condiciones de consumo de oxígeno bajo. Igualmente, las preferencias por ciertos alimentos después de realizar ejercicio físico, puede estar influenciado por la alimentación compensatoria, sí como una tendencia a compensar en exceso, asociados con la prueba de ejercicio físico a modo de recompensa por el esfuerzo realizado. Estos hallazgos subrayan la complejidad de las interacciones entre el apetito, el metabolismo y el ejercicio físico, y tienen implicaciones importantes para el tratamiento y la prevención de la obesidad y sus enfermedades metabólicas relacionadas.

## LIMITACIONES Y FORTALEZAS



## Limitaciones

En primer lugar, el estudio se centró en dos franjas de edad; adultos sanos de entre 18 y 40 años y adultos con DMT2 o prediabetes entre 40 y 65 años, lo que limita la extrapolación de los resultados a otras franjas de edad y patologías. Además, debido al diseño transversal del estudio, no es posible establecer relaciones causales entre las variables de estudio. En cuanto a la evaluación de la composición corporal, se utilizó el análisis de bioimpedancia en esta investigación, aunque la técnica de referencia estándar para esta medición es la absorptimetría de rayos X de energía dual (DXA)(193). Estudios previos han indicado que el análisis de bioimpedancia puede tanto subestimar como sobreestimar los parámetros de composición corporal(194,195). No obstante, se ha demostrado la fiabilidad de esta técnica cuando se compara con el DXA(193,195), y se destaca su eficiencia en el tiempo, especialmente en muestras de estudio numerosas(196).

La evaluación de las hormonas Post ejercicio puede ser un área de interés relevante, sin embargo, en este estudio no se profundizó en la dinámica hormonal específica que ocurre después del ejercicio. La inclusión de mediciones hormonales Post ejercicio podría proporcionar una comprensión más completa de las respuestas fisiológicas al ejercicio y su relación con los resultados de composición corporal y rendimiento. Debido a la falta de medios que tuvimos en cuanto a un espacio donde hacer pruebas de esfuerzo y en el que estén autorizadas las extracciones sanguíneas, no se pudo realizar estas mediciones objetivas post ejercicio. Por otro lado, la falta de inclusión de un análisis más exhaustivo de las hormonas orexigénicas puede ser una limitación en la comprensión de los mecanismos reguladores del apetito y su implicación en la respuesta al ejercicio y la composición corporal. La incorporación de mediciones adicionales de hormonas orexigénicas podría proporcionar información valiosa sobre la relación entre el ejercicio, el apetito y la gestión del peso corporal.

## Fortalezas

El estudio tiene un diseño robusto que permite controlar variables importantes y establecer relaciones causales entre las variables independientes y dependientes, además se emplearon técnicas de medición avanzadas y precisas, como el análisis hormonal, que proporcionan datos detallados y confiables sobre la composición corporal y las respuestas fisiológicas al ejercicio.

Durante el protocolo de metabolismo basal, MFO y  $VO_2$ máx existió un control constante de las condiciones de humedad y temperatura para evitar que factores externos pudieran alterar los resultados obtenidos. Las pruebas fueron supervisadas en todo momento asegurándose su correcto funcionamiento, logrando unos resultados de calorimetría indirecta robustos.



## CONCLUSIONES



A continuación, se muestran las conclusiones de la presente Tesis Doctoral:

- 1) La leptina, GLP-1, PYY, insulina y grelina son estudiadas como hormonas que regulan el apetito, pero sus niveles circulantes no siempre se correlacionan con la sensación subjetiva de hambre medida mediante la escala VAS después del ejercicio, ya que la capacidad de oxidar grasas durante el ejercicio a intensidad MFO puede afectar a los cambios en el apetito, aumentando directamente la sensación de saciedad independientemente del nivel hormonal. Concretamente, en personas con Diabetes Mellitus tipo 2, existe una asociación entre la capacidad máxima de oxidar grasas y la sensación de saciedad, lo que sugiere que un mayor uso de las grasas como fuente de energía puede contribuir a una mayor sensación de saciedad.
- 2) La composición corporal y el estado de salud influyen en la respuesta hormonal y subjetiva del apetito al ejercicio. Variables como la masa muscular, el porcentaje de grasa corporal y la presencia de enfermedades crónicas, como la Diabetes Mellitus tipo 2, pueden moderar los efectos del ejercicio en el apetito y el metabolismo. Además, el estado previo de apetito, puede influenciar en la posterior respuesta por parte del organismo ya que, un mayor nivel de ganas de comer, se asocia con una menor capacidad de oxidar grasas, lo que sugiere una estrategia metabólica de conservación de las reservas de grasa.
- 3) Un mayor gasto energético durante el ejercicio puede desencadenar un aumento compensatorio del apetito. El cuerpo busca mantener un equilibrio energético y el ejercicio puede desencadenar mecanismos compensatorios para restablecer el balance energético perdido, promoviendo la selección de alimentos específicos influenciado por factores como el tipo de ejercicio, a mayor intensidad mayor supresión del apetito, ayuno, mayor uso de las grasas como fuente de energía, y expectativas de alimentos. Concretamente, en personas sanas, un aumento en la oxidación de grasas durante el ejercicio se asocia con un incremento en el apetito y hambre, posiblemente como respuesta al gasto energético generado por el ejercicio. Además, tras el ejercicio, se observan cambios en las preferencias alimentarias influenciados tanto por la necesidad de reponer nutrientes específicos como por factores hedónicos, reflejando la demanda energética del organismo. Por otro lado, las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 pueden tener preferencias alimentarias diferentes debido a restricciones dietéticas y a la presencia de comorbilidades. La resistencia a la insulina en los individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 puede alterar la señalización de la insulina y afectar la regulación del apetito y el metabolismo de la glucosa.
- 4) El ejercicio físico influye sobre las sensaciones subjetivas de apetito. No obstante, los sujetos sanos muestran una regulación hormonal y flexibilidad metabólica más coherente con preferencias alimentarias ajustadas al déficit energético, permitiendo una respuesta de apetito y saciedad en consonancia con el ejercicio. En cambio, en individuos con sobrepeso o Diabetes Mellitus tipo 2, la disfunción hormonal y metabólica genera una desconexión entre las señales de saciedad y el apetito subjetivo, mostrando una compensación alimentaria más descontrolada y una preferencia alimentaria como recompensa tras el ejercicio.

En conclusión, la presente Tesis Doctoral ha revelado una compleja interacción entre el ejercicio físico, el apetito y el metabolismo, tanto en individuos sanos como con Diabetes Mellitus tipo 2. Si bien el ejercicio puede influir en las sensaciones subjetivas de hambre y saciedad en ambos grupos, las respuestas individuales varían significativamente debido a factores como la composición corporal, el estado metabólico y las preferencias alimentarias de cada uno. La capacidad de oxidar grasas durante el ejercicio se relaciona con cambios en el apetito, aunque

la dirección de esta relación puede variar dependiendo de múltiples factores. Además, las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 poseen características metabólicas diferentes a los adultos sanos que influyen en su respuesta al ejercicio y en la regulación del apetito. En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de considerar las características individuales al diseñar programas de ejercicio y nutrición para mejorar la salud metabólica y el control del peso.

## FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



Los resultados de esta investigación tienen importantes implicaciones clínicas para el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2. El ejercicio puede ser una herramienta útil para controlar el apetito y el peso corporal. Al comprender mejor la relación entre el ejercicio y el apetito, se pueden desarrollar estrategias más personalizadas para ayudar a las personas con diabetes a controlar su peso, mejorar su salud metabólica y mejorar su calidad de vida. Las intervenciones basadas en el ejercicio deben ser personalizadas para cada individuo, teniendo en cuenta su estado de salud, composición corporal y preferencias alimentarias. Los programas de ejercicio para personas con Diabetes Mellitus tipo 2 deben ser diseñados de manera individualizada para maximizar los beneficios. La combinación de ejercicio y una dieta adecuada puede mejorar significativamente el control glucémico y la composición corporal. Además, resulta fundamental educar a las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 sobre los beneficios del ejercicio y cómo incorporarlo de manera segura en su rutina diaria.

A pesar de los conocimientos adquiridos en esta Tesis Doctoral, este estudio se centró en adultos jóvenes sanos y adultos con prediabetes o DMT2, futuras investigaciones podrían incluir el análisis en otros grupos de riesgo, como personas con obesidad sin diabetes o con otros trastornos metabólicos, permitiendo verificar la aplicabilidad de los hallazgos a diferentes condiciones de salud. Además, la inclusión de un diseño longitudinal ayudaría a establecer relaciones causales entre el ejercicio, las hormonas reguladoras del apetito y las respuestas subjetivas de hambre. Esto contribuiría a comprender mejor cómo el ejercicio influye a largo plazo en el equilibrio energético y la composición corporal, especialmente en poblaciones con alteraciones metabólicas.

La incorporación de mediciones hormonales post ejercicio, podría ofrecer una visión más completa de la respuesta fisiológica y metabólica al ejercicio. Esta medida es fundamental para comprender la relación entre el ejercicio, el apetito y la compensación alimentaria, sobre todo en individuos con DMT2, quienes pueden experimentar respuestas hormonales alteradas. Investigar cómo la respuesta hedónica al ejercicio influye en la selección de alimentos específicos post-ejercicio en sujetos sanos y con DMT2. La inclusión de análisis de motivación y preferencias alimentarias tras el ejercicio aportaría una mejor comprensión de las estrategias para mejorar la adherencia a patrones alimentarios equilibrados y prevenir conductas de sobrecompensación.

Además, profundizar en cómo distintos tipos de ejercicio (aeróbico, anaeróbico, alta o baja intensidad) afectan el apetito y las preferencias alimentarias en personas con y sin DMT2. Esto podría ayudar a desarrollar recomendaciones de ejercicio personalizadas para promover una regulación del apetito más saludable y prevenir una compensación alimentaria excesiva.

Dado que la VAS puede no ser lo suficientemente sensible para detectar cambios sutiles en el apetito, se recomienda explorar herramientas alternativas o combinarlas con la VAS. Medidas objetivas y escalas más detalladas podrían ofrecer datos más precisos sobre las variaciones del apetito inducidas por el ejercicio.

Estas futuras líneas de investigación contribuirán a profundizar en los mecanismos subyacentes que vinculan el ejercicio, el apetito y la regulación energética, con potenciales aplicaciones en estrategias de control de peso y gestión de enfermedades metabólicas



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021 May 1;137:1–13.
2. Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M. Appetite control and energy balance: Impact of exercise. Vol. 16, *Obesity Reviews.* Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 67–76.
3. Kojta I, Chací Nska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020;12(5):1–19.
4. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep.* 2010 Dec;10(6):498–505.
5. Björntorp P. Obesity. *Lancet.* 1997 Aug 9;350(9075):423–6.
6. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022 Jan 4;34(1):11–20.
7. Kawai T, Autieri M V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):C375–91.
8. Fu M, Yang L, Wang H, Chen Y, Chen X, Hu Q, et al. Research progress into adipose tissue macrophages and insulin resistance. *Physiol Res.* 2023;72(3):287–99.
9. Booth DA. The physiology of appetite. *Br Med Bull.* 1981;37(2):135–40.
10. Roberts CA, Christiansen P, Halford JCG. Tailoring pharmacotherapy to specific eating behaviours in obesity: Can recommendations for personalised therapy be made from the current data? *Acta Diabetol.* 2017 Aug 1;54(8):715–25.
11. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. *Eur J Intern Med.* 2021;93(December 2020):3–7.
12. Johnson AW. Eating beyond metabolic need: How environmental cues influence feeding behavior. *Trends Neurosci.* 2013 Feb 1;36(2):101–9.
13. Nijs IMT, Muris P, Euser AS, Franken IHA. Differences in attention to food and food intake between overweight/obese and normal-weight females under conditions of hunger and satiety. *Appetite.* 2010 Apr 1;54(2):243–54.
14. Hall KD. Did the Food Environment Cause the Obesity Epidemic? *Obesity.* 2018 Jan 1;26(1):11–3.
15. Sternson SM, Eiselt AK. Three Pillars for the Neural Control of Appetite. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10;79:401–23.
16. Deighton K, Barry R, Connon CE, Stensel DJ. Appetite, gut hormone and energy intake responses to low volume sprint interval and traditional endurance exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2013 May 31;113(5):1147–56.
17. Palma JA, Iriarte J. Appetite regulation: Neuroendocrine basis and clinical approaches. *Med Clin (Barc).* 2012;139(2):70–5.
18. Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: Pathways to obesity. *Clin Sci.* 2016;130(18):1615–28.
19. Valéria Leme Gonçalves Panissa, Ursula Ferreira Julio, Felipe Hardt, Carolina Kurashima, Fábio Santos Lira, Monica Yuri Takito EF. Effect of exercise intensity and mode on acute appetite control in men and women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(10):1083–91.

20. Crespo MÁ, González Matías lucas C, Lozano MG, Paz SF, Pérez MR, Gago EV, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinol y Nutr.* 2009;56(6):317–30.
21. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin Stimulates Gastric Acid Secretion and Motility in Rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Oct 5;276(3):905–8.
22. Poher AL, Tschöp MH, Müller TD. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides.* 2018 Feb 1;100:236–42.
23. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000 Oct 19;407(6806):908–13.
24. Jiao ZT, Luo Q. Molecular Mechanisms and Health Benefits of Ghrelin: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022 Oct 1;14(4191):1–19.
25. Delparigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High Circulating Ghrelin: A Potential Cause for Hyperphagia and Obesity in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec 1;87(12):5461–4.
26. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader–Willi syndrome. *Nat Med* 2002 87. 2002;8(7):643–4.
27. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obes Metab.* 2018 Feb 1;20:5–21.
28. Michael C. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Feb 1;26(1):3–10.
29. Müller T, Finan B, Bloom S, D’Alessio D, Drucker D, Flatt P, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec 1;30:72–130.
30. Adam TCM, Westerterp-Plantenga MS. Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. *Br J Nutr.* 2005 Jun;93(6):845–51.
31. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Dec;15(12):2974–83.
32. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysegård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety—effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1206–14.
33. Lean MEJ, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: Cause or consequence? Vol. 40, *International Journal of Obesity.* Nature Publishing Group; 2016. p. 622–32.
34. Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, Bakhti M, Colldén G, Drucker DJ, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab.* 2021 Apr 4;33(4):833–44.
35. Kimberley E, Jonathan E C. The role of GIP in  $\alpha$ -cells and glucagon secretion. *Peptides.* 2020 Mar 1;125:1–6.
36. Heimbürger SM, Bergmann NC, Augustin R, Gasbjerg LS, Christensen MB, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides.* 2020 Mar 1;125:1–8.

37. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food Intake and the Regulation of Body Weight. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.51.12.255>. 2003 Nov 28;51:255–77.
38. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425–32.
39. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* (80- ). 1995;269(5223):543–6.
40. Jaworek J, Bonior J, Pierzchalski P, Tomaszewska R, Stachura J, Sendur R, et al. Leptin protects the pancreas from damage induced by caerulein overstimulation by modulating cytokine production. *Pancreatology*. 2002 Jan 1;2(2):89–99.
41. Terauchi Y, Matsui J, Kamon J, Yamauchi T, Kubota N, Komeda K, et al. Increased Serum Leptin Protects From Adiposity Despite the Increased Glucose Uptake in White Adipose Tissue in Mice Lacking p85 $\alpha$  Phosphoinositide 3-Kinase. *Diabetes*. 2004 Sep 1;53(9):2261–70.
42. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al. The Metabolic Significance of Leptin in Humans: Gender-Based Differences in Relationship to Adiposity, Insulin Sensitivity, and Energy Expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Apr 1;82(4):1293–300.
43. Friedman JM. Leptin and the Regulation of Body Weigh. *Keio J Med*. 2011 Mar 25;60(1):1–9.
44. Mechanick JI, Zhao S, Garvey WT. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *Glob Heart*. 2018 Jun 1;13(2):113–27.
45. Chin-Chance C, Polonsky KS, Schoeller DA. Twenty-Four-Hour Leptin Levels Respond to Cumulative Short-Term Energy Imbalance and Predict Subsequent Intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug 1;85(8):2685–91.
46. Guerra B, Fuentes T, Delgado-Guerra S, Guadalupe-Grau A, Olmedillas H, Santana A, et al. Gender Dimorphism in Skeletal Muscle Leptin Receptors, Serum Leptin and Insulin Sensitivity. *PLoS One*. 2008 Oct 21;3(10):e3466.
47. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 Nov 1;11(2704):1–11.
48. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Possible role of peptide YY (PYY) in the pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS). *Neuropeptides*. 2020 Feb 1;79:1–7.
49. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology*. 1993;105(3):733–9.
50. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of Macronutrient Composition on Postprandial Peptide YY Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct 1;92(10):4052–5.
51. Katharina T, Jens C B. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017 Jun 1;10(6):679–89.
52. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661–71.
53. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of

- insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1988;81(2):442–8.
54. Kahn SE, Prigeon RL, Mcculloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42(11):1663–72.
  55. Flint A, Gregersen NT, Gluud LL, Møller BK, Raben A, Tetens I, et al. Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br J Nutr.* 2007 Jul;98(1):17–25.
  56. 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.
  57. Dorling J, Broom DR, Burns SF, Clayton DJ, Deighton K, James LJ, et al. Acute and chronic effects of exercise on appetite, energy intake, and appetite-related hormones: The modulating effect of adiposity, sex, and habitual physical activity. *Nutrients.* 2018;10(9):1–21.
  58. Hagobian TA, Yamashiro M, Hinkel-Lipsker J, Streder K, Evero N, Hackney T. Effects of acute exercise on appetite hormones and ad libitum energy intake in men and women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;38(999):66–72.
  59. Holliday A, Blannin A. Very Low Volume Sprint Interval Exercise Suppresses Subjective Appetite, Lowers Acylated Ghrelin, and Elevates GLP-1 in Overweight Individuals: A Pilot Study. *Nutrients.* 2017 Apr 5;9(4).
  60. Goltz FR, Thackray AE, King JA, Dorling JL, Atkinson G, Stensel DJ. Interindividual Responses of Appetite to Acute Exercise: A Replicated Crossover Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Apr 1;50(4):758–68.
  61. Bilski J, Mazur-Bialy A, Surmiak M, Hubalewska-Mazgaj M, Pokorski J, Nitecki J, et al. Effect of Acute Sprint Exercise on Myokines and Food Intake Hormones in Young Healthy Men. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 2;21(22):1–16.
  62. Holliday A, Blannin A. Appetite, food intake and gut hormone responses to intense aerobic exercise of different duration. *J Endocrinol.* 2017;235(3):193–205.
  63. Hazell TJ, Islam H, Hallworth JR, Copeland JL. Total PYY and GLP-1 responses to submaximal continuous and supramaximal sprint interval cycling in men. *Appetite.* 2017 Jan 1;108:238–44.
  64. Tobin SY, Cornier MA, White MH, Hild AK, Simonsen SE, Melanson EL, et al. The effects of acute exercise on appetite and energy intake in men and women. *Physiol Behav.* 2021;241(June):113562.
  65. TJ H, LK T, JR H, J D, JL C. Sex differences in the response of total PYY and GLP-1 to moderate-intensity continuous and sprint interval cycling exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2017 Mar 1;117(3):431–40.
  66. Cadieux S, McNeil J, Lapierre MP, Riou MÈ, Doucet É. Resistance and aerobic exercises do not affect post-exercise energy compensation in normal weight men and women. *Physiol Behav.* 2014 May 10;130:113–9.
  67. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas.* 2012 Mar;71(3):248–56.

68. Horowitz JF. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(8):386–92.
69. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1993;
70. Wolfe RR, Klein S, Carraro F, Weber JM. Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. <https://doi.org/101152/ajpendo19902582E382>. 1990;258(2 21-2).
71. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: The “crossover” concept. *J Appl Physiol.* 1994;76(6):2253–61.
72. Campbell PJ, Carlson MG, Hill J O, Nurjhan N. Regulation of free fatty acid metabolism by insulin in humans: role of lipolysis and reesterification. <https://doi.org/101152/ajpendo20062636E1063>. 2006 Jan 31;263(6):E1063–9.
73. Wasserman DH, Lacy DB, Goldstein RE, Williams PE, Cherrington AD. Exercise-Induced Fall in Insulin and Increase in Fat Metabolism During Prolonged Muscular Work. *Diabetes.* 1989 Apr 1;38(4):484–90.
74. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia.* 2020 Aug 1;63(8):1464–74.
75. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I, Klimcakova E, Crampes F, Thalamas C, et al. Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly related to natriuretic peptides in overweight men. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2008 Aug;295(2):505–13.
76. Maunder E, Plews DJ, Kilding AE. Contextualising maximal fat oxidation during exercise: Determinants and normative values. *Front Physiol.* 2018;9(MAY):1–13.
77. Hultman E. Fuel selection, muscle fibre. *Proc Nutr Soc.* 1995 Mar;54(1):107–21.
78. Wang J, Tan S, Cao L. Exercise training at the maximal fat oxidation intensity improved health-related physical fitness in overweight middle-aged women. *J Exerc Sci Fit.* 2015;13(2):111–6.
79. Tan S, Wang J, Cao L, Guo Z, Wang Y. Positive effect of exercise training at maximal fat oxidation intensity on body composition and lipid metabolism in overweight middle-aged women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016;36(3):225–30.
80. Tan S, Wang X, Wang J. Effects of supervised exercise training at the intensity of maximal fat oxidation in overweight young women. *J Exerc Sci Fit.* 2012 Dec 1;10(2):64–9.
81. Besnier F, Lenclume V, Gérardin P, Fianu A, Martinez J, Naty N, et al. Individualized Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Combined with Fruit and Vegetable-Rich Diet in Overweight or Obese Women: The LIPOXmax-Réunion Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015 Nov 10;10(11).
82. Sijie Tan, Ping Du, Wanting Zhao, Jiaqi Pang JW. Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Intensity for Older Women with Type 2 Diabetes. *J Sport Sci Med.* 2018;39:374–81.
83. Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Hopkins M. Appetite control and energy balance: Impact of exercise. *Obes Rev.* 2015;16(S1):67–76.
84. Andrade-Oliveira V, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. Adipokines as Drug Targets in Diabetes and Underlying Disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015.

85. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus review-article. Vol. 39, *Acta Pharmacologica Sinica*. Nature Publishing Group; 2018. p. 1176–88.
86. Liu X, Li X, Li C, Gong C, Liu S, Shi Y. Study on regulation of adipokines on body fat distribution and its correlation with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2019;44(3):259–63.
87. Su S, Zhang C, Zhang F, Li H, Yang X, Tang X. The association between leptin receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Nov 1;121:49–58.
88. Van Aggel-Leijssen DPC, Van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WHM. Regulation of average 24 h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes*. 1999;23(2):151–8.
89. MacLean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology’s response to dieting: The impetus for weight regain. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301(3).
90. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019 May 23;12(2):131–6.
91. Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, et al. Gaps to bridge: Misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes, Obes Metab*. 2019 Aug 1;21(8):1914–24.
92. Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging Therapeutic Strategies for Obesity. *Endocr Rev*. 2006 Dec 1;27(7):779–93.
93. Jennifer S W, Tatiane V. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int*. 2017 May 1;100(5):528–35.
94. Loh M, Zhou L, Ng HK, Chambers JC. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights. *Mol Metab*. 2019 Sep 1;27S(Suppl):S33–41.
95. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001 Nov;74(5):579–84.
96. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. Vol. 118, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1752–70.
97. 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.
98. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1–23.
99. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang UE, et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. Vol. 80, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2017. p. 457–75.
100. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan 1;32(Supplement\_1):S62–7.
101. Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*.

2021 Dec 1;125:1–15.

102. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1552–60.
103. Lien LF, Haqq AM, Arlotto M, Slentz CA, Muehlbauer MJ, McMahon RL, et al. The STEDMAN Project: Biophysical, Biochemical and Metabolic Effects of a Behavioral Weight Loss Intervention during Weight Loss, Maintenance, and Regain. *OMICS*. 2009 Feb 1;13(1):21.
104. McLaughlin T, Schweitzer P, Carter S, Yen CG, Lamendola C, Abbasi F, et al. Persistence of improvement in insulin sensitivity following a dietary weight loss programme. *Diabetes, Obes Metab*. 2008 Dec 1;10(12):1186–94.
105. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000 Feb 26;355(9205):675–87.
106. Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec 1;84(3):483–9.
107. 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.
108. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019 May 7;29(5):1028–44.
109. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1581–6.
110. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, et al. WEIGHT AS A RISK FACTOR FOR CLINICAL DIABETES IN WOMEN. *Am J Epidemiol*. 1990 Sep 1;132(3):501–13.
111. Sargeant LA, Bennett FI, Forrester TE, Cooper RS, Wilks RJ. Predicting Incident Diabetes in Jamaica: The Role of Anthropometry. *Obes Res*. 2002 Aug 1;10(8):792–8.
112. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA project. *Int J Obes*. 1999;23(2):116–25.
113. Mohebbi H, Nourshahi M, Ghasemikaram M, Safarimosavi S. Effects of exercise at individual anaerobic threshold and maximal fat oxidation intensities on plasma levels of nesfatin-1 and metabolic health biomarkers. *J Physiol Biochem*. 2015 Feb 21;71(1):79–88.
114. Johnson EW. Visual analog scale (VAS). *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;80(10):717.
115. Orlova EG, Shirshov S V., Loginova OA. Mechanisms of Leptin and Ghrelin Action on Maturation and Functions of Dendritic Cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Jan 1;84(1):1–10.
116. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017 May 1;23(3):300.

117. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(6):499–502.
118. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Buddinger TF, Brooks GA. Effects of exercise intensity and training on lipid metabolism in young women. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1998;
119. Patterson M, Bloom SR, Gardiner J V. Ghrelin and appetite control in humans--potential application in the treatment of obesity. *Peptides*. 2011 Nov;32(11):2290–4.
120. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020 Jun 1;12(6):1.
121. Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. *J Endocrinol*. 2014;223(1):T83–96.
122. Davis JF, Choi DL, Benoit SC. Insulin, leptin and reward. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Feb;21(2):68–74.
123. Jéquier E. Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. Vol. 967, *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2002.
124. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Aug;287(2).
125. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714–9.
126. Shakiba E, Sheikholeslami-Vatani D, Rostamzadeh N, Karim H. The type of training program affects appetite-regulating hormones and body weight in overweight sedentary men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019;44(3):282–7.
127. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept*. 2004 Jun 15;119(1–2):77–81.
128. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity*. 2019 Aug 1;27(8):1244–54.
129. Somogyi V, Gyorffy A, Scalise TJ, Kiss DS, Goszleth G, Bartha T, et al. Endocrine factors in the hypothalamic regulation of food intake in females: a review of the physiological roles and interactions of ghrelin, leptin, thyroid hormones, oestrogen and insulin. *Nutr Res Rev*. 2011 Jun;24(1):132–54.
130. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol*. 2007 May;193(2):251–8.
131. Contrepois K, Wu S, Moneghetti KJ, Hornburg D, Ahadi S, Tsai MS, et al. Molecular Choreography of Acute Exercise. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1112–1130.e16.
132. Morin V, Hozer F, Costemale-Lacoste J-F. The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature Effets de la ghréline sur le sommeil, l'appétit, la mémoire et son possible rôle dans la dépression : une revue

de la littérature. *Encephale*. 2018;44:256–63.

133. Mayer J, Roy P, Mitra KP. Relation between caloric intake, body weight, and physical work: studies in an industrial male population in West Bengal. *Am J Clin Nutr*. 1956 Mar 1;4(2):169–75.
134. Melzer K, Kayser B, Saris WHM, Pichard C. Effects of physical activity on food intake. *Clin Nutr*. 2005 Dec;24(6):885–95.
135. King, N. A., Burley, V. J., & Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance [Internet]. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1994 [cited 2024 Mar 25]. p. 715–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7835326/>
136. Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, Desbrow B. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med*. 2014 Mar;44(3):387–403.
137. Hamilton CC, Wiseman SB, Copeland JL, Bomhof MR. Influence of postexercise fasting on hunger and satiety in adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(9):1022–30.
138. Stensel DJ, King JA, Thackray AE. Role of physical activity in regulating appetite and body fat. *Nutr Bull*. 2016 Dec 1;41(4):314–22.
139. Kawano H, Mineta M, Asaka M, Miyashita M, Numao S, Gando Y, et al. Effects of different modes of exercise on appetite and appetite-regulating hormones. *Appetite*. 2013 Jul 1;66:26–33.
140. JA Douglas, JA King, DJ Clayton, AP Jackson, JA Sargeant, AE Thackray MD and DS. Acute effects of exercise on appetite, ad libitum energy intake and appetite-regulatory hormones in lean and overweight/obese men and women. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Dec 1;41(12):1737–44.
141. Halliday TM, White MH, Hild AK, Conroy MB, Melanson EL, Cornier MA. Appetite and Energy Intake Regulation in Response to Acute Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2021 Oct 1;53(10):2173–81.
142. Bewick GA. Bowels control brain: Gut hormones and obesity. Vol. 22, *Biochemia Medica*. Biochemia Medica, Editorial Office; 2012. p. 283–97.
143. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007;117.
144. King JA, Wasse LK, Broom DR, Stensel DJ. Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Mar;42(3):485–92.
145. Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Jan;296(1):29–35.
146. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol*. 2007 Jun;102(6):2165–71.
147. King JA, Miyashita M, Wasse LK, Stensel DJ. Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite*. 2010 Jun;54(3):492–8.
148. Matos VAF, de Souza DC, Browne RAV, Dos Santos VOA, Medeiros ÍF, Nascimento PRP Do, et al. A single session of low-volume high-intensity interval and moderate-intensity

- continuous exercise elicits a transient reduction in ghrelin levels, but not in post-exercise energy intake in obese men. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;65(1):98–104.
149. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022 Mar 1;57:1–13.
  150. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes (Lond).* 2015 Aug 6;39(8):1188–96.
  151. Santo MA, Riccioppo D, Pajceki D, Kawamoto F, de Cleve R, Antonangelo L, et al. Weight Regain After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones. *Obes Surg.* 2016 May 1;26(5):919–25.
  152. Lim JJ, Liu Y, Lu LW, Sequeira IR, Poppitt SD. No Evidence That Circulating GLP-1 or PYY Are Associated with Increased Satiety during Low Energy Diet-Induced Weight Loss: Modelling Biomarkers of Appetite. *Nutrients.* 2023 May 1;15(10).
  153. Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Fujimoto S. Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise. *J Endocrinol.* 2009 Dec;203(3):357–64.
  154. Stensel D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. *Ann Nutr Metab.* 2010 Feb;57 Suppl 2(SUPPL. 2):36–42.
  155. Larson-Meyer DE, Palm S, Bansal A, Austin KJ, Hart AM, Alexander BM. Influence of running and walking on hormonal regulators of appetite in women. *J Obes.* 2012;2012.
  156. McIver VJ, Mattin LR, Evans GH, Yau AMW. Diurnal influences of fasted and non-fasted brisk walking on gastric emptying rate, metabolic responses, and appetite in healthy males. *Appetite.* 2019 Dec 1;143.
  157. Kopelman P, Jebb SA, Butland B. Executive Summary: FORESIGHT ‘Tackling Obesity: Future Choices’ project. *Obes Rev.* 2007 Mar;8(SUPPL. 1):vi–ix.
  158. Casanova N FG, M. H. Metabolic adaptations during negative energy balance and their potential impact on appetite and food intake. *Nutr Soc.* 2019;78(3):279–89.
  159. Christoffersen BØ, Sanchez-Delgado G, John LM, Ryan DH, Raun K, Ravussin E. Beyond appetite regulation: Targeting energy expenditure, fat oxidation, and lean mass preservation for sustainable weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Apr 1;30(4):841–57.
  160. Péronnet F, Haman F. Low capacity to oxidize fat and body weight. *Obes Rev.* 2019 Oct 1;20(10):1367–83.
  161. Dote-Montero M, Sanchez-Delgado G, Ravussin E. Effects of Intermittent Fasting on Cardiometabolic Health: An Energy Metabolism Perspective. *Nutrients.* 2022 Feb 1;14(3).
  162. Vicente-Salar N, Otegui AU, Collado ER. ENDURANCE TRAINING IN FASTING CONDITIONS: BIOLOGICAL ADAPTATIONS AND BODY WEIGHT MANAGEMENT. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2409–20.
  163. Beaulieu K, Hopkins M, Blundell J, Finlayson G. Homeostatic and non-homeostatic appetite control along the spectrum of physical activity levels: An updated perspective. *Physiol Behav.* 2018 Aug 1;192:23–9.
  164. Weise CM, Hohenadel MG, Krakoff J, Votruba SB. Body composition and energy expenditure predict ad-libitum food and macronutrient intake in humans. *Int J Obes* 2014

382. 2013 May 23;38(2):243–51.
165. Cugini P, Salandri A, Cilli M, Ceccotti P, Di Marzo A, Rodio A, et al. Daily hunger sensation and body composition: I. Their relationships in clinically healthy subjects. *Eat Weight Disord.* 1998;3(4):168–72.
166. Cugini P, Salandri A, Cilli M, Ceccotti P, Di Marzo A, Rodio A, et al. Daily hunger sensation and body compartments: II. Their relationships in obese patients. *Eat Weight Disord.* 1999;4(2):81–8.
167. Reger W, Allison T KR. Exercise, post-exercise metabolic rate and appetite. *Sport Heal Nutr.* 1984;117(23).
168. King JA, Wasse LK, Stensel DJ. The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. *J Obes.* 2011;2011.
169. Thivel D, Isacco L, Rousset S, Boirie Y, Morio B, Duché P. Intensive exercise: a remedy for childhood obesity? *Physiol Behav.* 2011 Feb 1;102(2):132–6.
170. Brondel L, Landais L, Romer MA, Holley A, Pénicaud L. Substrate oxidation influences liking, wanting, macronutrient selection, and consumption of food in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011 Sep 1;94(3):775–83.
171. Cameron JD, Goldfield GS, Finlayson G, Blundell JE, Doucet É. Fasting for 24 Hours Heightens Reward from Food and Food-Related Cues. *PLoS One.* 2014 Jan 16;9(1).
172. Lemmens SG, Martens EA, Kester AD, Westerterp-Plantenga MS. Changes in gut hormone and glucose concentrations in relation to hunger and fullness. *Am J Clin Nutr.* 2011 Sep 1;94(3):717–25.
173. De Graaf C, Blom WAM, Smeets PAM, Stafleu A, Hendriks HFJ. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):946–61.
174. Abbott WGH, Howard B V, Christin L, Freymond D, Lillioja S, Boyce VL, et al. Short-term energy balance: relationship with protein, carbohydrate, and fat balances. *Am J Physiol.* 1988;255(3 Pt 1).
175. McCarthy SF, Islam H, Hazell TJ. The emerging role of lactate as a mediator of exercise-induced appetite suppression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;319(4):E814–9.
176. Rothschild JA, Kilding AE, Broome SC, Stewart T, Cronin JB, Plews DJ. Pre-Exercise Carbohydrate or Protein Ingestion Influences Substrate Oxidation but Not Performance or Hunger Compared with Cycling in the Fasted State. *Nutrients.* 2021 Apr 1;13(4).
177. Purdom T, Kravitz L, Dokladny K, Mermier C. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(3):13–23.
178. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Usaj A, Brooks GA. Endurance training increases fatty acid turnover, but not fat oxidation, in young men. *J Appl Physiol.* 1999;
179. King JA, Deighton K, Broom DR, Wasse LK, Douglas JA, Burns SF, et al. Individual variation in hunger, energy intake, and ghrelin responses to acute exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(6):1219–28.
180. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MPGM, Smeets AJPG, Luscombe-Marsh ND. Sex differences in energy homeostatis following a diet relatively high in protein exchanged with carbohydrate, assessed in a respiration chamber in humans. *Physiol Behav.* 2009 Jun

- 22;97(3–4):414–9.
181. Hopkins M, King NA, Blundell JE. Acute and long-term effects of exercise on appetite control: Is there any benefit for weight control? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):635–40.
  182. Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res*. 2001;9 Suppl 4.
  183. Müller MJ, Enderle J, Pourhassan M, Braun W, Eggeling B, Lagerpusch M, et al. Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. *Am J Clin Nutr*. 2015 Oct 1;102(4):807–19.
  184. van Baak MA, Mariman ECM. Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Nov 1;19(11):655–70.
  185. Teff KL. How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav*. 2011 Apr 4;103(1):44.
  186. Finlayson G, Bryant E, Blundell JE, King NA. Acute compensatory eating following exercise is associated with implicit hedonic wanting for food. *Physiol Behav*. 2009 Apr 20;97(1):62–7.
  187. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol* 2013 910. 2013 Jul 23;9(10):584–97.
  188. Dorling J, Broom DR, Burns SF, Clayton DJ, Deighton K, James LJ, et al. Acute and Chronic Effects of Exercise on Appetite, Energy Intake, and Appetite-Related Hormones: The Modulating Effect of Adiposity, Sex, and Habitual Physical Activity. *Nutrients*. 2018 Sep 1;10(9).
  189. Deighton K, Karra E, Batterham RL, Stensel DJ. Appetite, energy intake, and PYY3-36 responses to energy-matched continuous exercise and submaximal high-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013 Mar;38(9):947–52.
  190. Westerterp-Plantenga MS, Verwegen CRT, Ijedema MJW, Wijckmans NEG, Saris WHM. Acute effects of exercise or sauna on appetite in obese and nonobese men. *Physiol Behav*. 1997;62(6):1345–54.
  191. High-fat foods overcome the energy expenditure induced by high-intensity cycling or running - PubMed [Internet]. [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7743984/>
  192. Donnelly JE, Herrmann SD, Lambourne K, Szabo AN, Honas JJ, Washburn RA. Does increased exercise or physical activity alter ad-libitum daily energy intake or macronutrient composition in healthy adults? A systematic review. *PLoS One*. 2014 Jan 1;9(1).
  193. Boneva-Asiova Z, Boyanov MA. Body composition analysis by leg-to-leg bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in non-obese and obese individuals. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):1012–8.
  194. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Mar;16(3):700–5.
  195. Pateyjohns IR, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Nov;14(11):2064–70.

196. Vaara JP, Lainen HK, Niemi J, Ohrankammen O, Kkinen AH, Kocay S, et al. Associations of maximal strength and muscular endurance test scores with cardiorespiratory fitness and body composition. *J strength Cond Res.* 2012 Aug;26(8):2078–86.



## AGRADECIMIENTOS



Después de un largo camino que comenzó en diciembre de 2020, sin contrato, combinando trabajos y responsabilidades y rodeado de personas maravillosas, he aprendido que no solo se trata de alcanzar la meta, sino también de valorar el trayecto y a quienes me acompañaron en él. Y aunque se ha hecho de rogar, he de decir que, durante el proceso, gracias a multitud de grandes personas que me han ayudado y acompañado en el camino, he conseguido aprender mucho, incluso más de lo que yo mismo pensaba. Saber que tengo una gran capacidad de esfuerzo, de superación y dedicación y he logrado crecer inmensamente, sobretodo, como persona. Por lo tanto, no quiero pasar por alto sin dedicarles estas palabras de agradecimiento a esa cantidad de personas que, de una forma u otra, han contribuido y aportado en este largo proceso, de tesis y de vida y han hecho que esto por fin haya llegado a su fin de forma tan gratificante.

A **Jesús Ponce** mi director de tesis. Gracias por tu paciencia infinita, a pesar de que podrías haberme "matado" más de una vez (no sólo hablo metafóricamente, considerando tu tamaño de mano y hombros). Admiro profundamente tu conocimiento, tu capacidad para transmitirlo y tu forma tan peculiar de hacer que las cosas sean menos serias con ese humor tan característico. Tu comprensión hacia mí y mi situación han sido una de las claves para que yo pudiera llegar hasta aquí. Gracias por esas horas dedicadas a mi trabajo y gracias por dejarme esa imagen tuya escribiendo en ese portátil tan pequeño con esos dedos tan grandes. Gracias, Jesús, por ser un mentor y referente. Gracias a mi directora de tesis, **Cristina Casals**, y gracias por convencerme de que hiciera la tesis sin contrato (aunque a veces, sinceramente, te lo haya "agradecido" entre lágrimas y varias calvas en la cabeza). Admiro enormemente tu conocimiento y tu trabajo. Tienes una capacidad asombrosa para comprender y empatizar con las personas. Tu forma de tratarme y tu cercanía han sido un apoyo fundamental para mí en este camino. Gracias por esa risa tan característica tuya y tus "brotes de locura". Gracias por acompañarme y enseñarme, eres una referente para mí.

A **Alberto, Adri, Costilla, Juan, María, Andrea, Laura, Edgardo** y todo el equipo de **EDUGUTION/APETEX y NUTAF**: Gracias por hacer el trabajo "sucio" de laboratorio, por recoger datos, ir día tras días a las pruebas, los entrenos y todo lo que habéis hecho para que yo pudiera desarrollar esta tesis. Sin vuestro esfuerzo y dedicación, todo esto no hubiera sido posible. Sois el ejemplo perfecto de trabajo en equipo y estoy eternamente agradecido por vuestro trabajo. No quiero olvidarme, por el especial último año de **Javi Riscart**, parte fundamental de mi etapa como docente. Siempre dispuesto, siempre ayudando y siempre empujándome para que acabara la tesis. Gracias por ser un compañero ejemplar y una de esas personas que uno tiene la suerte de encontrar en el camino. Tampoco de **Rubén**, parte esencial, también, de mi etapa como profesor y en esta recta final de la tesis. Gracias por tus consejos, tu apoyo y por estar siempre atento a mí. Te debo mucho.

Gracias **Juanma Charlo**, no solo por haber insistido constantemente en que finalizara esta tesis, sino también por haber creído en mí en cada paso del camino y, sobretodo, gracias por sentirte tan orgulloso de mí como si de un hijo tuyo se tratase. A mi familia sevillana, mi cuñada **Gema** y mi conculado **Pablo**, refugio y pilar esencial en mi día a día. Gracias por vuestro amor incondicional, por la calidez de vuestro hogar y por haber estado siempre ahí, sin importar la circunstancia. En este final de etapa vuestro apoyo ha sido más valioso de lo que cualquier palabra podría expresar. Gracias por escucharme, por comprenderme y por ofrecerme siempre un espacio de amor y confianza.

A los de siempre, a los que la vida me regaló y que, a pesar de la distancia, siguen siendo mi hogar. **Nacho, Javi, Víctor y Chris**, mis pilares fundamentales en la adolescencia y, a día de hoy, aunque en la distancia, más que fundamentales. A pesar del tiempo y la distancia, nunca hemos dejado de ser ese refugio seguro los unos para los otros. Estoy inmensamente orgulloso de cada

uno de vosotros, de vuestras vidas, de nuestros caminos y de la manera en que seguimos formando parte de la historia del otro.

Gracias por la ESO, el bachillerato, las risas, las confianzas, nuestras borracheras y nuestras charlas. Gracias por los viajes, por el apoyo incondicional en los momentos difíciles y por celebrar cada logro como si fuera propio. Gracias por demostrarme, día a día, qué es la verdadera amistad.

Por último, agradecer a mi familia. A mi tía **Pili**, gracias por regalarme una infancia llena de amor incondicional, por haber sido siempre una figura maternal, protectora y entregada. Gracias por cada gesto de cariño, por tu paciencia infinita y por enseñarme, con tu ejemplo, el verdadero significado de la generosidad y el amor desinteresado. Pero también, gracias por darme a una de las personas que más quiero en este mundo, mi primo Manu. **Manu**, eres y serás una parte de mí. Ojalá la vida te dé todo lo que mereces.

A **Ana**, mi amor, mi compañera de vida, mi refugio. Gracias por elegir caminar a mi lado, por hacer de la vida algo más bonito, más llevadero y más lleno de sentido. Gracias por ser ese apoyo que me ha sostenido cuando mis fuerzas fallaban, por tirar de mí cuando yo ya no podía más, por levantarme con tu amor y por creer en mí incluso en aquellos momentos en los que yo dudaba de mí mismo. Ver tu orgullo hacia mí ha sido uno de los motores más potentes para seguir adelante y quiero que sepas que yo estoy, si cabe, aún más orgulloso de ti. Probablemente tú nunca lo admitirás, pero, al igual que con ese eterno debate sobre quién quiere más a quién, no me importa: porque yo sé la respuesta, yo te quiero más a ti que tú a mí. Gracias por tu paciencia infinita, por aguantar mis llantos y mis locuras, por comprender mis silencios y respetar mis tiempos. Gracias por acompañarme en los días más rutinarios, en esos en los que apenas nos veíamos unas horas en la noche y por hacer que incluso esos momentos sencillos fueran especiales. Gracias por nuestros viajes, nuestras cervezas, que saben mejor porque son contigo, nuestras playas, nuestros abrazos que sanan todo y por todas esas pequeñas cosas que le dan sentido a todo. Sin ti, el camino habría sido más duro, más solitario y, sin duda, mucho menos bonito. Gracias por enseñarme cada día, por mostrarme, con tu amor y tu forma de ser, que la vida puede ser menos fea si es a tu lado. Gracias por ser, por estar, por quedarte, por no soltarme nunca. Eres mi luz en los días grises, mi calma en el caos, mi refugio cuando todo pesa demasiado. Eres mi amor, mi compañera de vida, mi hogar. Te quiero, mi cabecita loca. Para siempre, morena.

A mi hermana **Blanca**, mi otra mitad, mi reflejo, mi confidente. Desde que tengo memoria, hemos caminado juntos, compartiendo alegrías, miedos, sueños y desafíos. Eres quien guarda la mitad de mi corazón, la única persona capaz de entenderme sin que haga falta decir una sola palabra. Y nadie, absolutamente nadie, te quiere como yo. Si pudiera pedirle algo a la vida, sería que cada mañana despertaras con el alma tranquila y el corazón lleno, porque si hay alguien que merece plenitud y felicidad en cada instante, esa eres tú. Que nunca se te olvide lo especial que eres para mí, porque yo jamás olvido lo especial que soy para ti. No importa la distancia, el tiempo o las circunstancias: siempre estarás en mí y siempre estaré en ti. Gracias por ser mi equilibrio y mi fuerza, por sostenerme cuando lo he necesitado y por darme luz en los momentos oscuros.

A mis **abuelos**. A vosotros, que fuisteis mis padres cuando los míos trabajaban. Fuisteis mi refugio y mi hogar. Gracias por enseñarme lo que significa el amor verdadero, ese amor incondicional que no pide nada a cambio, pero que lo da todo sin guardarse nada. Por ser el ejemplo más puro de bondad, por regalarme una infancia llena de risas, juegos, aprendizajes y sobre todo de amor. Por regalarme la mejor infancia que un niño puede tener. El mayor regalo que me ha dado la vida ha sido vivir esos años a vuestro lado. Si viviera otra vida, solo pediría volver a coincidir con vosotros dos. **Abuelo**, tu sonrisa es una de las cosas que más llevo grabadas en el corazón. Nunca he conocido a nadie con una capacidad tan grande para dar amor. Tu bondad siempre será un

ejemplo para mí, una meta a la que aspiro cada día. Eres lo que necesito recordar para saber de dónde vengo y hacia dónde quiero ir. **Abuela**, por unos meses no has podido ver el final de este proceso que tantas veces preguntaste y celebraste antes de que llegara, pero sé que, de alguna forma, estás aquí conmigo, a mi lado, en cada paso que doy. Mientras escribo, mientras sonrío, mientras lloro y mientras construyo mi vida, siento tu amor abrazándome y guiándome. Solo pienso en lo afortunado que fui por tenerte, por compartir contigo tantos momentos. Tu bandido nunca te olvida. Gracias por dejarme el legado que me dejaste. Nadie me querrá tanto como tú y nadie te querrá como yo lo hice. Te adoro, abuela. Os adoro a los dos.

Finalmente, **Papá**, gracias por confiar siempre en mí, por tu sensibilidad y esa capacidad de emocionarte con todo lo que tocas, ves o vives y por llorar por todo (algo que, con orgullo, sé que he heredado). Tus lágrimas no son debilidad, son una muestra de lo grande que es tu corazón. También gracias por tu disposición incondicional a ayudarme en cualquier favor, sin importar la hora, la distancia o lo cansado que puedas estar. Siempre estás ahí y eso me da una seguridad que pocas personas tienen el privilegio de sentir. Y aunque a veces me den "coraje" ciertas cosas de ti, sé que con el tiempo esas mismas cosas las haré yo, y cuando eso pase, sentiré un orgullo inmenso porque sabré que me parezco un poquito más a ti. **Mamá**, gracias por tu bondad infinita, por esa paciencia que parece no tener límites y por cuidarme en cualquier contexto, por complicado que sea. Siempre tienes la capacidad de hacerme sentir amado, incluso cuando yo mismo dudo de mí. Me encanta como se te cae la baba conmigo, como hablas de mí con ese brillo en los ojos y ese orgullo que no puedes ni quieres esconder. Sé que, aunque papá y Blanca no lo admitan, soy motivo de ese orgullo, porque soy tu favorito (por obvias razones). Gracias por tu forma de quererme, tan sencilla y tan profunda a la vez. Gracias Papá y Mamá por darme la mejor vida que podría haber tenido. Sois mi ejemplo más puro de lo que significa el amor, la dedicación y el sacrificio. Me habéis enseñado a querer con el corazón en la mano y que lo más importante está dentro de nosotros. Si en el futuro soy capaz de ser una décima parte de lo que sois conmigo, sé que estaré haciendo las cosas bien. Os quiero a morir, aunque no os lo diga todos los días de mi vida.



**EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LA REGULACIÓN DEL APETITO EN ADULTOS  
SANOS Y CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

*Estudio NUTAF/NUTAF 2.0*

*Estudio EDUGUTION*

Tesis Doctoral



Programa oficial de doctorado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte

Facultad de Ciencias de la Educación

Universidad de Cádiz

**José Ignacio Orellana Pecino**

**2024**



