

Effect of oleocanthal- and oleacein-rich extra virgin olive oil on blood glucose and metabolic control in people with type 2 diabetes (DiAOVE study)

Acronym: DiAOVE

ISCRN:

Promoter: Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)

C. Severo Ochoa, 35, Campanillas, 29590 Málaga

Principal Investigator: Francisco Javier Bermúdez Silva

Co-Principal Investigator: María José Tapia Guerrero

Center: Hospital Regional Universitario de Málaga

Ethic Committee: CEIm Provincial de Málaga

Funder: Instituto de Salud Carlos III, PI23/01785

Confidentiality Statement:

This document contains confidential information that must not be disclosed to anyone other than the sponsor, the research team, the regulatory authorities, and the members of the Ethics Committee.

Content

1. Study Title.....	5
2. Study Identification	5
2.1. Project Code and Acronym.....	5
2.2. Promoter	5
2.3. Principal Investigator and Research Team	5
2.4. Study Center and Setting.....	6
2.5. Research Ethics Committee for Medicines.....	6
3. List of Abbreviations.....	6
4. Study Summary.....	7
5. Introduction and Rationale.....	8
5.1. Introduction.....	8
5.2. Inflammation, Oxidative Stress, and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes	8
5.3. Role of Diet in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes	9
5.4. Extra Virgin Olive Oil and Phenolic Compounds.....	9
5.5. Type 2 Diabetes, Mental Health, and Cognitive Function.....	10
5.6. Previous Evidence from the Research Group.....	11
6. Study Rationale.....	11
7. Study Hypothesis	12
8. Study Objectives.....	13
8.1 General Objective	13
8.2 Primary Objective	13
8.3 Secondary Objectives	13
8.4 Exploratory Objectives	14
9. Study design	14
9.1. Type of Study.....	14
9.2. Setting and Participating Centers.....	16
9.3. Intervention Groups	16
9.4. Randomization and Stratification Procedure	16
10. Study Population	17
10.1. Inclusion Criteria.....	17
10.2. Exclusion Criteria	18
11. Sample Size and Statistical Power Calculation	19
12. Nutritional Intervention	19

12.1. Nutritional Intervention	19
12.2. Characterization of the Intervention Products.....	20
12.3. Monitoring Adherence to the Intervention.....	20
12.4. Control of Other Confounding Factors.....	21
13. General Study Procedures	21
13.1. General Study Scheme	21
13.2. Visit 1 – Screening and Baseline Assessment (V1)	23
13.3. Visit 2 – Randomization and Initiation of the Nutritional Intervention (V2).....	23
13.4. Visit 3 – Final Placement of the CGM System (V3)	24
13.5. Visit 4 – End-of-Study Visit (V4).....	24
14. Study Variables	25
14.1 Primary Outcome	25
14.2 Secondary Variables (Glucose, Glycemic Metabolism, and Lipid Profile)	25
14.3 Secondary Variables (Inflammatory and Oxidative Stress Variables)	27
14.4 Secondary Variables (Neuropsychological and Neuroprotective Variables).....	27
14.5 Exploratory Variables	27
14.6 Adherence Variables	28
15. Biochemical, Inflammatory, Oxidative, Neuroprotective, Metabolomic, and Microbiota Analyses.....	28
16. Neuropsychological Assessment	29
16.1 Baseline Assessment of Psychosocial Variables (V1)	31
16.2 Assessment of Emotional Symptoms and Cognitive Function (V2 and V4)	32
16.3 Organization of the Assessment Battery.....	32
17. Statistical Analysis	33
17.1 Analysis Populations	33
17.2 Descriptive Analysis.....	33
17.3 Analysis of the Primary Outcome	34
17.4 Analysis of Variables Derived from Continuous Glucose Monitoring (Secondary Variables).....	34
17.5 Analysis of Other Secondary Variables.....	35
17.6 Interaction Analyses and Subanalyses	36
17.7 Handling of Missing Data.....	36
17.8 Significance Level and Error Control	36
18. Data Management and Quality Control	36

19. Safety of the Intervention	37
19.1. Definition and Recording of Adverse Events	37
19.2. Withdrawal and Discontinuation	37
20. Study Monitoring and Quality Control	38
21. Protocol Deviations	39
22. Ethical and Legal Aspects	39
22.1. Compliance with Ethical Principles and Regulations	39
22.2. Informed Consent	39
22.3. Data Protection and Confidentiality	40
22.4. Compensation for Participants	40
23. Management of Biological Samples and Biobank	40
24. Study Timeline	41
25. Funding	41
26. Conflict of Interest	41
27. References (Selected)	42
28. Appendices	43

1. Study Title

DiAOVE: a monocentric randomized double-blind controlled nutritional intervention trial assessing the effects of oleocanthal- and oleacein-rich extra virgin olive oil on glycaemic control, continuous glucose monitoring metrics and metabolic outcomes in adults with type 2 diabetes mellitus.

2. Study Identification

2.1. Project Code and Acronym

- Project Code: PI23/01785
 - Study Acronym: DiAOVE
-

2.2. Promoter

Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS)

2.3. Principal Investigator and Research Team

Principal Investigator (IP):

- Dr. Francisco Javier Bermúdez Silva

Co-Principal Investigador (IP):

- Dr. María José Tapia Guerrero

Collaborating Investigators:

- Dr. Francisco José Sánchez Torralvo
- Dr. Vijey Doulatram
- Dr. Silvana Yanina Romero Zerbo
- Dr. Gabriel Oliveira Fuster
- Dr. Paloma Aguado Linares
- Dr. Lucía Pérez Costillas

Study Nursing Staff:

- Rafael Cuenca Moreno
-

2.4. Study Center and Setting

The DiAOVE study is a single-center clinical trial that will be conducted at the Hospital Regional Universitario de Málaga.

Participant recruitment will be carried out through several Primary Care centers within the Málaga-Guadalhorce Health District, including the El Perchel, El Palo, and Victoria health centers.

Study visits, the intervention, biological sample collection, and clinical assessments will be performed in the hospital setting.

2.5. Research Ethics Committee for Medicines

The study protocol will be reviewed and eventually approved by the:

Provincial Research Ethics Committee for Medicines (CEIm) of Málaga.

3. List of Abbreviations

- **ADA:** American Diabetes Association
- **AGP:** Ambulatory Glucose Profile
- **EVOO:** Extra Virgin Olive Oil
- **CEIm:** Research Ethics Committee for Medicines
- **CV:** Coefficient of Variation
- **T2DM:** Type 2 Diabetes Mellitus
- **eCRF:** Electronic Case Report Form
- **GMI:** Glucose Management Indicator
- **HbA1c:** Glycated Hemoglobin
- **HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
- **hs-CRP:** High-Sensitivity C-Reactive Protein
- **IL-6:** Interleukin-6
- **IL-1 β :** Interleukin-1 β
- **BDNF:** Brain-Derived Neurotrophic Factor

- **MCP-1:** Monocyte Chemoattractant Protein-1
 - **NfL:** Neurofilament Light Chain
 - **BMI:** Body Mass Index
 - **IPAQ:** International Physical Activity Questionnaire
 - **ITT:** Intention-to-Treat
 - **CGM:** Continuous Glucose Monitoring
 - **PP:** Per-Protocol
 - **REDCap:** Research Electronic Data Capture
 - **ROS:** Reactive Oxygen Species
 - **TNF- α :** Tumor Necrosis Factor Alpha
-

4. Study Summary

The DiAOVE study is a single-center, randomized, double-blind, controlled nutritional intervention trial designed to evaluate the effect of the consumption of extra virgin olive oil (EVOO) rich in oleocanthal and oleacein on glycemic control and metabolic profile in individuals with type 2 diabetes mellitus.

A total of 160 participants diagnosed with type 2 diabetes mellitus will be randomly assigned to one of two intervention groups for a 12-week period: EVOO rich in oleocanthal and oleacein or control EVOO with a low phenolic compound content.

The primary objective of the study is to evaluate the effect of the intervention on glycemic control, determined by changes in glycated hemoglobin (HbA1c) and in parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM), analyzed according to the recommendations of the international consensus on continuous glucose monitoring metrics (Battelino et al., *Diabetes Care*).

Secondary objectives include evaluating the impact of the intervention on lipid profile, insulin resistance, anthropometric parameters, and inflammatory and oxidative stress markers. In addition, the potential effect of the intervention on neuropsychological and psychosocial variables will be explored, including symptoms of anxiety and depression, as well as cognitive performance. These variables will be assessed using a battery of validated instruments administered before and after the intervention, together with a baseline assessment of psychosocial factors potentially modulating the clinical response, such as personality traits, emotional regulation, diabetes-related distress, perceived well-being, social support, self-efficacy, treatment adherence, and substance use.

Exploratory analyses will also include changes in gut microbiota, circulating miRNAs, and advanced metabolomic profiles, with the aim of identifying potential biological mechanisms associated with the effects of the intervention.

The study will be conducted at the Hospital Regional Universitario de Málaga, with participant recruitment from Primary Care centers within the Málaga-Guadalhorce Health District. The protocol will be reviewed by the Provincial Research Ethics Committee for Medicines (CEIm) of Málaga. The project is funded by the Instituto de Salud Carlos III within the framework of the 2023 Health Research Projects call (PI23/01785).

5. Introduction and Rationale

5.1. Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents one of the major global public health challenges due to both its high prevalence and its impact on morbidity, mortality, quality of life, and healthcare costs. It is estimated that more than 500 million people worldwide are currently living with diabetes, and approximately 90–95% of cases correspond to T2DM. In Spain, the prevalence of T2DM is estimated to be around 13–14% of the adult population, with a significant proportion of undiagnosed cases.

T2DM is characterized by a combination of insulin resistance and progressive deterioration of pancreatic beta-cell function, leading to chronic hyperglycemia. This sustained hyperglycemic state is associated with the development of microvascular and macrovascular complications, including cardiovascular disease, nephropathy, retinopathy, and diabetic neuropathy, which constitute the leading causes of morbidity and mortality in these patients.

Over recent decades, T2DM has come to be recognized not only as a disorder of glucose metabolism, but also as a complex disease in which chronic low-grade inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and alterations in lipid metabolism play key roles. These pathophysiological mechanisms contribute both to disease progression and to the development of associated complications (Donath, 2014).

5.2. Inflammation, Oxidative Stress, and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes

Chronic low-grade inflammation is currently considered one of the main pathophysiological hallmarks of T2DM. Numerous studies have demonstrated that individuals with T2DM exhibit elevated concentrations of systemic inflammatory markers, such as high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and other pro-inflammatory cytokines (Donath, 2014).

These inflammatory molecules interfere with insulin signaling in key peripheral tissues such as skeletal muscle, liver, and adipose tissue, thereby contributing to the development and maintenance of insulin resistance. In addition, inflammation promotes oxidative stress through the excessive generation of reactive oxygen species (ROS), leading to cellular damage, mitochondrial dysfunction, and activation of additional pro-inflammatory signaling pathways.

Oxidative stress also plays a major role in pancreatic beta-cell dysfunction, as beta cells are particularly vulnerable to oxidative damage due to their limited antioxidant capacity. Chronic exposure to ROS and inflammatory mediators accelerates the loss of beta-cell mass and function, promoting the progression of T2DM and the need for therapeutic intensification.

In this context, therapeutic strategies aimed at modulating inflammation and oxidative stress represent a highly relevant complementary approach to improving metabolic control and slowing disease progression (Donath, 2014).

5.3. Role of Diet in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes

Dietary intervention constitutes one of the fundamental pillars in the prevention and treatment of T2DM. Several dietary patterns have been associated with a lower risk of developing T2DM and with improved clinical outcomes in already diagnosed patients. Among these, the Mediterranean diet has consistently demonstrated beneficial effects on glycemic control, lipid profile, systemic inflammation, and cardiovascular risk (Estruch et al., 2013; Covas et al., 2006).

The Mediterranean diet is characterized by a high consumption of fruits, vegetables, legumes, whole grains, nuts, and fish, as well as the use of extra virgin olive oil (EVOO) as the main source of dietary fat. This dietary pattern provides a combination of monounsaturated fatty acids, fiber, vitamins, minerals, and phenolic compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties.

Clinical trials and observational studies have shown that greater adherence to the Mediterranean diet is associated with a significant reduction in the incidence of T2DM, as well as improvements in glycemic control and insulin sensitivity in patients with T2DM (Estruch et al., 2013; Covas et al., 2006). These effects cannot be attributed solely to the fat content of the diet, but also to the presence of bioactive compounds with specific metabolic effects.

5.4. Extra Virgin Olive Oil and Phenolic Compounds

Extra virgin olive oil is a central component of the Mediterranean diet and differs from other vegetable oils due to its high content of phenolic compounds, which are preserved through mechanical extraction methods and the absence of refining processes.

Among the phenolic compounds present in EVOO, secoiridoids derived from oleuropein and ligstroside are particularly noteworthy, including oleocanthal and oleacein. These compounds are largely responsible for the characteristic bitter and pungent taste of certain high-quality EVOOs and possess potent biological activity.

Oleocanthal has been shown to exert anti-inflammatory effects similar to those of nonsteroidal anti-inflammatory drugs through inhibition of the cyclooxygenase enzymes COX-1 and COX-2 (Beauchamp et al., 2005). Oleacein, in turn, exhibits marked antioxidant and anti-inflammatory activity by modulating immune cell activation and reducing the expression of pro-inflammatory cytokines (Fitó et al., 2007; Hernáez et al., 2015).

In addition, several experimental studies have shown that these phenolic compounds may positively influence glucose and lipid metabolism by improving insulin sensitivity and reducing ectopic lipid accumulation (Fitó et al., 2007; Hernáez et al., 2015).

5.5. Type 2 Diabetes, Mental Health, and Cognitive Function

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated not only with metabolic alterations, but also with a higher prevalence of psychological disorders and cognitive impairment. Several epidemiological studies have shown that individuals with T2DM are at increased risk of developing depressive symptoms, anxiety, diabetes-related distress, and mild cognitive impairment, factors that may significantly affect quality of life and the clinical course of the disease (Sánchez-Villegas et al., 2009).

These psychological alterations have also been associated with poorer glycemic control, lower treatment adherence, and a higher risk of chronic complications, highlighting the importance of considering mental health as a relevant component in the comprehensive management of diabetes.

Among the potential biological mechanisms linking T2DM with cognitive and emotional disturbances are chronic low-grade systemic inflammation, increased oxidative stress, endothelial dysfunction, and insulin resistance, processes that may affect both peripheral tissues and the central nervous system. Chronic hyperglycemia and the metabolic disturbances associated with diabetes may contribute to structural and functional changes in the brain, promoting impairments in cognitive processes such as attention, processing speed, and executive function.

In this context, several bioactive compounds present in the Mediterranean diet have been investigated for their potential protective role against these processes. Extra virgin olive oil (EVOO), particularly when rich in phenolic compounds such as oleocanthal and oleacein, has demonstrated anti-inflammatory, antioxidant, and potentially neuroprotective properties in experimental and observational studies (Beauchamp et al., 2005; Pitt et al., 2009; Monti et al., 2012). These compounds may modulate processes related to neuroinflammation, oxidative stress, and metabolic signaling, mechanisms that are also involved in the pathophysiology of T2DM and associated neuropsychological disorders. Furthermore, adherence to the Mediterranean diet has been associated with a lower risk of cognitive

decline and with better cognitive performance in several population-based studies and clinical trials (Scarmeas et al., 2006; Martínez-Lapiscina et al., 2013).

Despite the growing evidence regarding the cardiometabolic effects of EVOO, there is still limited information from nutritional intervention trials evaluating its potential impact on mental health and cognitive function variables in individuals with type 2 diabetes. For this reason, the present study includes, as secondary objectives, the assessment of anxiety and depressive symptoms, as well as cognitive performance, together with a baseline evaluation of psychosocial factors potentially modulating the clinical response. The inclusion of these variables will allow a more comprehensive exploration of the potential benefits of intervention with phenolic compound-rich EVOO on both metabolic health and psychological well-being in individuals with T2DM.

5.6. Previous Evidence from the Research Group

Over recent years, the research group has developed a line of investigation focused on studying the metabolic and anti-inflammatory effects of EVOO rich in oleocanthal and oleacein. Previous studies conducted in individuals with obesity and prediabetes have shown that a short-term nutritional intervention with EVOO rich in these compounds is associated with significant improvements in body weight, body mass index, fasting glucose, and inflammatory and oxidative stress markers (Ruiz-García et al., 2023).

These findings suggest that modulation of inflammation and oxidative stress through a nutritional intervention based on high-quality EVOO may translate into clinically relevant metabolic benefits. However, to date, these effects have not been systematically evaluated in a population with established T2DM, nor has their impact on advanced glycemic control parameters, such as those obtained through continuous glucose monitoring, been analyzed (Battelino et al., 2019).

6. Study Rationale

Despite therapeutic advances in the pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), a significant proportion of patients do not achieve the recommended targets for glycemic control or cardiovascular risk reduction. Furthermore, many pharmacological treatments do not directly target some of the underlying pathophysiological mechanisms involved in disease progression, such as chronic low-grade inflammation and oxidative stress, processes that play a key role in the development of the metabolic and vascular complications associated with T2DM.

In this context, there is growing interest in the development of complementary strategies based on safe and sustainable nutritional interventions aimed at modulating these pathophysiological mechanisms. Available evidence suggests that certain dietary components, particularly the phenolic compounds found in extra virgin olive oil (EVOO), may exert beneficial effects on glucose metabolism, systemic inflammation, and oxidative stress.

Among these compounds, oleocanthal and oleacein are of particular interest, as they have demonstrated anti-inflammatory and antioxidant properties in experimental and observational studies that may be especially relevant in the context of T2DM.

However, most clinical studies conducted to date have evaluated the effects of EVOO consumption in a general manner, without considering the substantial variability in phenolic compound content among different oils. This variability may explain, at least in part, the heterogeneity of results reported in the literature. Therefore, there is a need for nutritional intervention trials using chemically characterized oils, allowing a more precise analysis of the relationship between the content of these bioactive compounds and the observed metabolic effects.

The present DiAOVE study is justified by the need to rigorously and systematically evaluate the impact of consuming EVOO rich in oleocanthal and oleacein on glycemic control and metabolic profile in individuals with T2DM. The use of continuous glucose monitoring (CGM) systems will also provide a more comprehensive and detailed assessment of glycemic control than that obtained through traditional parameters such as HbA1c. The analysis of advanced CGM metrics, including time in range, glycemic variability, and ambulatory glucose profiles (AGP), provides clinically relevant information regarding glycemic stability and the risk of hypoglycemia and hyperglycemia.

In addition, the inclusion of inflammatory, oxidative, gut microbiota, circulating miRNA, and advanced metabolomic variables will allow exploration of the potential biological mechanisms underlying the observed effects, contributing to a better understanding of the role of EVOO rich in oleocanthal and oleacein in the pathophysiology of T2DM.

Finally, given that T2DM is also associated with a higher prevalence of anxiety and depressive symptoms, diabetes-related distress, and potential cognitive impairment, it is considered relevant to additionally explore the impact of the intervention on variables related to mental health and cognitive function. To this end, the study will incorporate a structured assessment using validated instruments, including a baseline evaluation of psychosocial variables potentially modulating the clinical response, as well as pre- and post-intervention assessments of anxiety symptoms, depressive symptoms, and cognitive performance. The inclusion of these variables will allow exploratory analyses of whether nutritional intervention with phenolic compound-rich EVOO may be associated with benefits beyond metabolic control, thereby contributing to a more comprehensive evaluation of its potential effects on the health of individuals with T2DM.

7. Study Hypothesis

The main hypothesis of the DiAOVE study is that a nutritional intervention based on the consumption of extra virgin olive oil (EVOO) rich in oleocanthal and oleacein over a 12-week period improves glycemic control and metabolic profile in individuals with type 2 diabetes mellitus, compared with the consumption of a control virgin olive oil with a low phenolic compound content.

This improvement in glycemic control is expected to be reflected both in a reduction in glycated hemoglobin (HbA1c) and in an optimization of parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM), including increased time in glycemic range, reduced glycemic variability, and decreased periods of hyperglycemia.

Additionally, it is hypothesized that these metabolic improvements will be associated with a reduction in systemic inflammatory and oxidative stress markers, as well as favorable changes in other relevant metabolic parameters, such as lipid profile and insulin resistance.

As a secondary hypothesis, it is proposed that intervention with EVOO rich in oleocanthal and oleacein may also be associated with improvements in variables related to mental health and cognitive function, including a reduction in symptoms of anxiety and depression and improvements in specific cognitive domains, compared with the control group.

Finally, as an exploratory hypothesis, it is proposed that certain baseline psychosocial variables, such as diabetes-related distress, emotional regulation, perceived social support, self-efficacy in disease management, and treatment adherence, may modulate the metabolic and neuropsychological response to the intervention, thereby contributing to the explanation of potential interindividual differences in the observed effects.

8. Study Objectives

8.1 General Objective

To evaluate the effect of a nutritional intervention with extra virgin olive oil rich in oleocanthal and oleacein on glycemic control and metabolic profile in individuals with type 2 diabetes mellitus.

8.2 Primary Objective

The primary outcome of the study will be the change in glycated hemoglobin (HbA1c) levels between the baseline visit (prior to the start of the nutritional intervention) and the final visit after 12 weeks of intervention.

8.3 Secondary Objectives

1. To evaluate changes in parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM).
2. To evaluate the effect of the intervention on glucose metabolism and insulin resistance.

3. To evaluate the effect of the intervention on lipid profile.
 4. To evaluate changes in anthropometric and clinical parameters.
 5. To analyze the impact of the intervention on systemic inflammatory markers.
 6. To analyze the impact of the intervention on plasma oxidative stress markers.
 7. To evaluate the effect of the intervention on symptoms of anxiety.
 8. To evaluate the effect of the intervention on symptoms of depression.
 9. To evaluate the effect of the intervention on cognitive performance.
-

8.4 Exploratory Objectives

1. To analyze changes in gut microbiota associated with the intervention.
 2. To analyze changes in circulating miRNAs.
 3. To analyze changes in advanced metabolomic profiles, such as lipidomics and glycomics.
 4. To describe the baseline profile of: personality traits, emotional regulation, diabetes-related distress, well-being/life satisfaction, social/family support, self-efficacy, treatment adherence, alcohol consumption, and use of other substances.
 5. To explore the association between these baseline variables and glycemic control, adherence, response to the intervention, and changes in anxiety, depression, and cognitive performance.
-

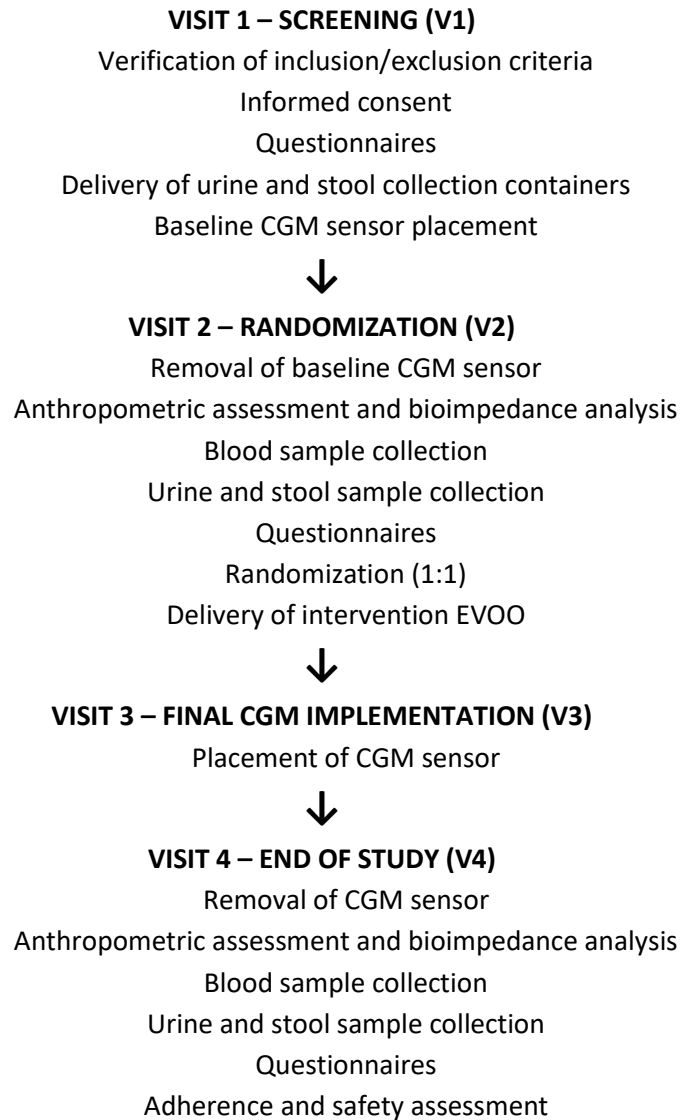
9. Study design

9.1. Type of Study

The DiAOVE study has been designed as a single-center, randomized, double-blind, controlled nutritional intervention clinical trial with two parallel arms, aimed at evaluating the effect of consuming extra virgin olive oil (EVOO) with different contents of oleocanthal and oleacein on glycemic control and metabolic profile in individuals with T2DM.

The study will also include a complementary neuropsychological and psychosocial assessment, consisting of an extensive baseline evaluation at V1 and a pre-post intervention assessment at V2 and V4 to evaluate changes in anxiety, depression, and cognitive function.

Figure 1. DiAOVE Trial Design



9.2. Setting and Participating Centers

The total duration of the intervention will be 12 weeks (3 months) for each participant. This period has been considered sufficient to detect clinically relevant changes in both glycated hemoglobin (HbA1c) and parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM), as well as in metabolic, anthropometric, inflammatory, and oxidative markers, according to the available previous evidence and the results obtained by the research group in prior studies.

The study will be conducted at the Hospital Regional Universitario de Málaga, with recruitment of participants from several Primary Care centers within the Málaga-Guadalhorce Health District (El Perchel, El Palo, and Victoria). Study coordination and study visits will be carried out in the hospital setting, ensuring the standardization of procedures and the proper collection of biological samples and clinical data.

9.3. Intervention Groups

Participants will be randomly assigned to one of the two intervention groups in a 1:1 allocation ratio, with stratification according to HbA1c and sex.

- **Group 1 (EVOO-T):**
Nutritional intervention consisting of replacing the participant's usual oil with EVOO rich in oleocanthal and oleacein.
- **Group 2 (EVOO-C):**
Nutritional intervention consisting of replacing the participant's usual oil with a control EVOO low in phenolic compounds ("washed" oil).

The EVOOs will be coded to ensure double blinding (participants and investigators). The products will be indistinguishable in terms of presentation, packaging, and labeling, so that identification of the assigned group will not be possible during the course of the study.

9.4. Randomization and Stratification Procedure

Participant allocation to the two intervention groups will be performed using a 1:1 randomization procedure, ensuring balanced assignment of subjects to either the EVOO group rich in oleocanthal and oleacein or the control EVOO group low in phenolic compounds.

The randomization sequence will be generated using specific statistical software by a member of the research team not involved in the clinical evaluation of participants or in the final statistical analysis, in order to guarantee allocation concealment and maintenance of blinding.

To ensure an adequate balance between groups with regard to relevant prognostic variables, randomization will be stratified by sex (male/female) and baseline glycated

hemoglobin level (HbA1c <8% vs HbA1c ≥8%). These factors were selected because of their potential influence on glycemic control and response to the intervention.

Within each stratum, permuted blocks of variable size will be used in order to maintain balanced allocation between the two groups throughout the recruitment period and to minimize the risk of baseline imbalance.

The correspondence between allocation codes and intervention groups will be kept confidential and will not be disclosed until completion of the primary statistical analysis, except in cases of medical necessity requiring unblinding for safety reasons.

10. Study Population

The target population of the study will consist of men and women diagnosed with type 2 diabetes mellitus who are under regular follow-up in Primary Care or Hospital Care settings, receiving stable pharmacological treatment and without recent acute complications.

The selection of this population is based on the interest in evaluating the effect of the intervention in patients with established T2DM but in a relatively controlled clinical condition, allowing the detection of changes attributable to the nutritional intervention without interference from recent therapeutic modifications or other relevant confounding factors.

10.1. Inclusion Criteria

Subjects meeting all of the following criteria may be included in the study:

1. Men or women aged between 40 and 70 years.
2. Diagnosis of type 2 diabetes mellitus established according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA).
3. Excess body fat (preclinical or clinical obesity, according to the definition and diagnostic criteria for clinical obesity established by the 2025 *Lancet Diabetes & Endocrinology* Commission):

Presence of excess body fat determined by direct body fat measurement (DEXA scan) or fulfillment of at least two of the following criteria:

- BMI ≥ 25 kg/m²
- Waist circumference ≥ 102 cm for men or ≥ 88 cm for women
- Waist-to-hip ratio > 0.90 for men or > 0.85 for women
- Waist-to-height ratio > 0.5 for all participants

Excess body fat may be pragmatically assumed if BMI is > 40 kg/m².

4. Stable pharmacological treatment for T2DM for at least 3 or 6 months prior to inclusion, which may include:

- Metformin (3 months)
 - DPP-4 inhibitors (3 months)
 - SGLT2 inhibitors (6 months)
 - GLP-1 receptor agonists (6 months)
5. Stable statin treatment, when indicated.
 6. Ability to understand the study information and provide written informed consent.
-

10.2. Exclusion Criteria

Subjects presenting any of the following conditions will be excluded from the study:

1. Active chronic inflammatory diseases, such as Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, inflammatory arthritis, or other systemic inflammatory disorders.
 2. Chronic treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or systemic corticosteroids within the previous 6 months.
 3. Habitual consumption of meals outside the home three or more times per week, which would hinder adequate control of the dietary intervention.
 4. Use of hormonal contraceptives, pregnancy, breastfeeding, or steroid hormone replacement therapy.
 5. Current diagnosis of malignant neoplasia or history of neoplasia within the year prior to inclusion.
 6. Active smoking or former smokers with less than 5 years of abstinence.
 7. Having been born and having lived for most of the first 18 years of life (more than 10 years during the first 18 years) in countries not aligned with the traditional Mediterranean diet (countries other than Spain, Italy, Greece, Southern France [Provence-Alpes-Côte d'Azur region and the departments of Hérault, Gard, Aude, and Pyrénées-Orientales in the Occitanie region], Portugal, Croatia [Dalmatian Coast], Albania, Turkey [Aegean Coast], Lebanon, Israel, Morocco, and Tunisia).
 8. Objective inability to comply with study procedures, defined as the presence of significant cognitive impairment, substantial language barriers, logistical inability to attend scheduled visits, anticipated major therapeutic changes during the intervention period, or any other documented circumstance preventing adequate compliance with the intervention and data collection, as appropriately recorded in the study records.
-

11. Sample Size and Statistical Power Calculation

The sample size calculation was performed considering glycated hemoglobin (HbA1c) as the primary outcome, as it is a widely validated marker of medium-term glycemic control and has direct clinical relevance in routine healthcare practice.

Based on previous data from the literature and the clinical experience of the research group in populations with type 2 diabetes mellitus, an absolute minimum clinically relevant difference of 0.5% in HbA1c between the intervention groups was considered to represent a clinically and therapeutically significant effect. An approximate standard deviation (SD) of 1.0% was assumed, consistent with previous studies in similar populations.

The calculation was performed using the following assumptions:

- Expected between-group difference: 0.5% in HbA1c.
- Estimated standard deviation: 1.0%.
- Significance level (α): 0.05 (two-sided).
- Statistical power ($1-\beta$): 80% ($\beta = 0.20$).
- Estimated losses during follow-up: 7%.

Under these assumptions, the required sample size is 80 participants per group, corresponding to a total of 160 subjects.

This sample size allows detection of the prespecified difference in the primary outcome with adequate power, while also maintaining sufficient capacity to perform analyses adjusted for relevant covariates, such as sex and baseline HbA1c, as well as exploratory interaction analyses.

Stratification by sex and baseline HbA1c level (<8% vs $\geq$ 8%) in the randomization procedure does not modify the sample size calculation but contributes to improving baseline balance between groups and increasing the statistical efficiency of the analysis.

The primary analysis will be performed according to the intention-to-treat principle, thereby preserving the estimated statistical power.

12. Nutritional Intervention

12.1. Nutritional Intervention

The nutritional intervention in the DiAOVE study is based on the complete replacement of the participants' usual olive oil, both for raw consumption and home cooking, with extra virgin olive oils specifically selected and characterized according to their phenolic compound content, particularly oleocanthal and oleacein.

Participants will receive precise instructions to use exclusively the assigned oil throughout the entire intervention period, avoiding the consumption of other oils or culinary fats. No additional structured dietary modifications or specific caloric restriction recommendations will be implemented, with the aim of isolating the effect of the EVOO intervention on the study variables.

The amount of oil supplied will be approximately 1 liter per week, an amount considered sufficient to cover usual household consumption and to ensure adequate exposure to the phenolic compounds present in EVOO.

12.2. Characterization of the Intervention Products

The extra virgin olive oils used in the study will be chemically characterized prior to the start of the intervention, and their complete phenolic profile will be determined using validated analytical techniques. In particular, oleocanthal and oleacein levels will be quantified to ensure a clear differentiation between the intervention oil and the control oil.

Specifically, the control oil will consist of a “washed” version of the intervention oil obtained by extraction of phenolic compounds using a food-grade ethanol-water mixture (80% v/v) in an EVOO/ethanol-water ratio of 1:1, until concentrations of oleocanthal, oleacein, and related aglycones are reduced to less than 30–40 mg/kg. This process allows preservation of the lipid matrix intact.

The products will be packaged and labeled uniformly using alphanumeric codes to maintain double blinding throughout the study. The correspondence between the code and the intervention group will be safeguarded by personnel not involved in the clinical evaluation or analysis of the results and will only be disclosed after completion of the primary statistical analysis, except in cases of medical necessity.

12.3. Monitoring Adherence to the Intervention

Adherence to the nutritional intervention will be assessed using a combination of subjective and objective methods in order to ensure the reliability of the results obtained.

First, oil consumption will be monitored by recording the distribution and return of oil containers at each study visit. Participants will be systematically questioned regarding compliance with the intervention and the possible use of non-permitted oils or fats.

Second, overall dietary adherence will be evaluated through the administration of a food frequency and dietary habits questionnaire, including the PREDIMED questionnaire score to estimate adherence to the Mediterranean dietary pattern.

As an objective marker of the intake of phenolic compound-rich EVOO, plasma hydroxytyrosol levels will be determined. Although validated methods for the direct quantification of oleocanthal and oleacein in biological fluids are not currently available, a correlation has been described between plasma hydroxytyrosol levels and the intake of

EVOO rich in oleacein, allowing this metabolite to be used as an indirect indicator of exposure to the phenolic compounds of interest.

12.4. Control of Other Confounding Factors

During the intervention period, participants will be instructed to maintain stable dietary habits and physical activity levels, avoiding significant changes that could act as confounding factors. For this purpose, the short version of the IPAQ questionnaire will be administered to monitor physical activity levels at the beginning and at the end of the study.

In addition, concomitant pharmacological treatments and any therapeutic modifications occurring during follow-up will be systematically recorded, and their potential impact on the study variables will be evaluated.

13. General Study Procedures

All procedures of the DiAOVE study will be carried out in accordance with the approved protocol, ensuring the standardization of assessments, the quality of the collected data, and participant safety. Personnel involved in the study will receive specific training on inclusion procedures, randomization, sample collection, management of continuous glucose monitoring devices, and completion of case report forms.

13.1. General Study Scheme

The study will be conducted over an approximately 12-week nutritional intervention period. During this period, four in-person visits will be carried out at the research center.

The protocol includes two 10-day periods of continuous glucose monitoring (CGM):

- A baseline period prior to the start of the nutritional intervention.
- A final period during the 10 days preceding the end-of-study visit.

These periods will allow the collection of detailed glycemic profiles before and after the intervention, in accordance with international standards for the analysis of continuous glucose monitoring data.

The scheduled visits will be as follows:

- **Visit 1 (V1):** Screening and baseline assessment, including placement of the CGM sensor.
- **Visit 2 (V2):** Randomization, pre-intervention assessment, and initiation of the nutritional intervention.
- **Visit 3 (V3):** Final placement of the CGM system.

- **Visit 4 (V4):** End-of-study visit.

During the nutritional intervention period (approximately 12 weeks), no intermediate scheduled visits will be conducted, except for the visit intended for placement of the continuous glucose monitoring sensor prior to the final evaluation.

Table 1. Schedule of Study Procedures (SPIRIT Format)

<i>Procedure</i>	<i>Screening V1(Initial CGM Placement)</i>	<i>Basal / Randomization V2</i>	<i>V3 (Final CGM Placement)</i>	<i>Final V4</i>
<i>Tiempo del estudio</i>	Day -10	Day 0	Week 11	Week 12
<i>Informed consent</i>	X			
<i>Verification of inclusion/exclusion criteria</i>	X			
<i>Medical history and pharmacological treatment</i>	X			X
<i>Baseline questionnaires</i>	X			
<i>Pre-post intervention questionnaires</i>	X	X		X
<i>Delivery of biological sample collection containers</i>	X		X	
<i>Urine sample collection</i>		X		X
<i>Stool sample collection</i>		X		X
<i>Anthropometric assessment (weight, height, hip circumference, waist circumference)</i>		X		X
<i>Body bioimpedance analysis</i>		X		X
<i>Blood pressure measurement</i>		X		X
<i>Fasting venous blood collection</i>		X		X
<i>Placement of CGM system</i>	X		X	
<i>Removal of CGM system</i>		X		X
<i>Randomization</i>		X		
<i>Delivery of intervention EVOO</i>		X		
<i>Assessment of intervention adherence</i>				X
<i>Adverse event recording</i>				X

CGM: Continuous glucose monitoring will be performed during two 10-day periods: a baseline period prior to the start of the nutritional intervention (between V1 and V2), and a second period during the 10 days preceding the end of the study (between V3 and V4).

13.2. Visit 1 – Screening and Baseline Assessment (V1)

During the initial visit, participant eligibility will be assessed.

The activities included in this visit will be:

- Verification of inclusion and exclusion criteria.
- Detailed explanation of the study and signing of the informed consent form.
- Recording of sociodemographic data and relevant clinical history.
- Recording of current pharmacological treatment.
- Administration of neuropsychological and psychosocial questionnaires.
- Placement of the continuous glucose monitoring (CGM) system, which will remain in place for 10 consecutive days.

This monitoring period will allow the collection of a baseline glycemic profile prior to the nutritional intervention.

13.3. Visit 2 – Randomization and Initiation of the Nutritional Intervention (V2)

This visit will take place approximately 10 days after the screening visit, coinciding with the completion of the first continuous glucose monitoring period.

During this visit, the following procedures will be carried out:

- Removal of the continuous glucose monitoring sensor.
- Collection of urine and stool samples.
- Collection of fasting venous blood samples for biochemical, inflammatory, and metabolomic analyses.
- Recording of anthropometric measurements, including:
 - Body weight
 - Height
 - Hip circumference
 - Waist circumference
- Assessment of body composition by bioimpedance analysis (BIA).
- Blood pressure measurement.

- Administration of dietary habits questionnaires, including the PREDIMED questionnaire.
- Administration of the short version of the IPAQ physical activity questionnaire.
- Administration of cognitive, anxiety, and depression questionnaires.
- Random assignment to the corresponding intervention group.
- Delivery of the extra virgin olive oil (EVOO) assigned according to the intervention group.
- Detailed explanation of consumption instructions and the nutritional intervention.

Following this visit, the nutritional intervention period will begin, with an approximate duration of 12 weeks.

13.4. Visit 3 – Final Placement of the CGM System (V3)

Visit 3 will take place approximately 10 days before completion of the nutritional intervention period.

During this visit, the following procedures will be performed:

- Placement of a new continuous glucose monitoring sensor.
- Verification of the correct functioning of the device.
- Reminder of the instructions for sensor maintenance.
- Delivery of containers and instructions for home collection of urine and stool samples.

The system will remain in place for 10 consecutive days, allowing collection of the final glycemic profile prior to the end-of-study visit.

13.5. Visit 4 – End-of-Study Visit (V4)

The final visit will take place after completion of the second continuous glucose monitoring period.

During this visit, procedures equivalent to those performed during the randomization visit will be carried out in order to evaluate changes associated with the intervention:

- Removal of the continuous glucose monitoring sensor.
- Collection of urine and stool samples.
- Collection of fasting venous blood samples.

- Recording of anthropometric measurements (weight, height, hip circumference, waist circumference).
- Assessment of body composition by bioimpedance analysis (BIA).
- Blood pressure measurement.
- Administration of dietary habits questionnaires, including the PREDIMED questionnaire.
- Administration of the short version of the IPAQ physical activity questionnaire.
- Administration of cognitive, anxiety, and depression questionnaires.
- Recording of potential adverse events.
- Assessment of adherence to the nutritional intervention.

The data obtained during this visit will allow comparison of baseline and final metabolic and glycemic parameters, thereby evaluating the effect of the nutritional intervention with EVOO.

14. Study Variables

The study variables in the DiAOVE trial have been precisely and operationally defined in order to allow a rigorous evaluation of the effect of the nutritional intervention on participants' glycemic control and metabolic profile.

14.1 Primary Outcome

The primary outcome of the study is glycated hemoglobin (HbA1c), determined from blood samples and expressed as a percentage (%), as an indicator of average glycemic control during the 8–12 weeks preceding the measurement.

14.2 Secondary Variables (Glucose, Glycemic Metabolism, and Lipid Profile)

Las variables secundarias permitirán evaluar el impacto de la intervención sobre otros aspectos metabólicos y clínicos relevantes:

The secondary variables will allow evaluation of the impact of the intervention on other relevant metabolic and clinical aspects:

1. **Parameters Derived from Continuous Glucose Monitoring (CGM)**

Analyzed according to the recommendations of the international consensus on continuous glucose monitoring metrics (Battelino et al., *Diabetes Care*), including:

- Mean glucose (mg/dL).
- Glucose Management Indicator (GMI).
- Coefficient of variation (CV).
- Time in range (70–180 mg/dL).
- Time in hypoglycemia (70–54 mg/dL and <54 mg/dL).
- Time in hyperglycemia (180–250 mg/dL and >250 mg/dL).
- Number and duration of hypoglycemic episodes.
- Analysis of ambulatory glucose profiles (AGP), with emphasis on the postprandial period.

2. Glucose Metabolism and Insulin Resistance

- Fasting plasma glucose (mg/dL).
- Fasting insulin levels ($\mu\text{U/mL}$).
- HOMA-IR and HOMA2-IR indices.

3. Lipid Profile

- Total cholesterol (mg/dL).
- LDL cholesterol (mg/dL).
- HDL cholesterol (mg/dL).
- Triglycerides (mg/dL).

4. Anthropometric and Clinical Parameters

- Body mass index (BMI) (kg/m^2).
- Waist circumference (cm).
- Waist-to-hip ratio.
- Waist-to-height ratio.
- Fat mass estimated by bioimpedance analysis (BIA) (kg/m^2).
- Hydration and nutritional status assessed by bioelectrical impedance vector analysis (BIVA).
- Systolic and diastolic blood pressure (mmHg).

14.3 Secondary Variables (Inflammatory and Oxidative Stress Variables)

To evaluate the impact of the intervention on systemic inflammation and oxidative stress, the following plasma markers will be determined:

- High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) (mg/L).
- Interleukin-6 (IL-6) (pg/mL).
- Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) (pg/mL).
- Interleukin-1 β (IL-1 β) (pg/mL).
- Interferon gamma (IFN- γ) (pg/mL).
- Other inflammatory markers included in commercial multiplex panels.
- Glutathione reductase (GR) (U/L).
- Total thiols (TT) (μ M).
- Lipid Peroxidation Hydro Derivatives (LOOH) (μ M).
- Lipid Peroxidation Organic Derivatives (LOOH) (μ M).
- Total Antioxidant Status (TAS) (mmol/L).
- Other oxidative stress markers.

14.4 Secondary Variables (Neuropsychological and Neuroprotective Variables)

To evaluate the impact of the intervention on anxiety, depression, and cognition, the following parameters will be determined:

- Total score and/or anxiety subscales of the BSI-48 questionnaire.
- Total score and/or depression subscales of the PHQ-9 questionnaire.
- Scores from cognitive tests: global cognition assessed by the MoCA test; executive function/attention assessed by TMT A/B, Stroop, and SDMT tests.
- Serum BDNF levels (ng/mL).
- Plasma MCP-1 levels (pg/mL).
- Plasma neurofilament light chain (NfL) levels (pg/mL).

14.5 Exploratory Variables

On an exploratory basis, the following variables will be analyzed:

- Changes in gut microbiota.
 - Changes in lipidomic and glycomic profiles.
 - Changes in the expression of microRNAs related to inflammatory and metabolic processes.
 - Neuropsychological variables: personality, emotional regulation, diabetes-related distress, well-being/life satisfaction, social/family support, self-efficacy, treatment adherence, alcohol consumption, and use of other substances.
-

14.6 Adherence Variables

Adherence to the intervention will be evaluated through:

- Oil consumption records.
 - Dietary questionnaires.
 - Determination of plasma hydroxytyrosol as an indirect marker of the intake of oleacein-rich EVOO.
-

15. Biochemical, Inflammatory, Oxidative, Neuroprotective, Metabolomic, and Microbiota Analyses

Fasting venous blood samples will be used for the determination of standard biochemical parameters, including glucose, insulin, and lipid profile, according to the routine procedures of the clinical laboratory.

The assessment of inflammatory, oxidative, and neuroprotective variables will be performed using commercially available multiplex assays, as well as laboratory biochemical assays and ELISA techniques, following the manufacturer's recommendations and the standardized laboratory procedures.

In addition, advanced lipidomic and glycomic analyses will be performed using plasma samples, with the aim of identifying metabolic profile changes associated with the intervention. These analyses will be outsourced and carried out using validated analytical platforms and standardized procedures.

The expression of selected microRNAs will be analyzed from blood samples using validated molecular biology techniques in order to explore potential molecular mechanisms involved in the observed effects.

Stool samples collected at the baseline and final visits will be used for analysis of the gut microbiota profile. The analysis will be conducted using next-generation sequencing techniques and bioinformatic analysis. Changes in the diversity, composition, and relative

abundance of different bacterial taxa will be evaluated, as well as potential associations between these changes and variations observed in glycemic, inflammatory, and metabolomic parameters.

16. Neuropsychological Assessment

In order to complementarily explore the potential impact of the intervention on variables related to mental health, psychological well-being, and cognitive function, the study will incorporate a structured battery of validated neuropsychological and psychosocial instruments. This assessment will allow characterization of both baseline psychosocial variables potentially modulating the clinical response and possible changes in cognitive and emotional variables associated with the intervention.

The assessment battery will be organized into two levels. First, a comprehensive baseline evaluation will be conducted during the screening visit (V1) to characterize psychosocial variables relevant in the context of diabetes. Second, a pre- and post-intervention assessment will be conducted during visits V2 (baseline) and V4 (end of study), focusing on symptoms of anxiety and depression and on cognitive performance.

The neuropsychological assessment battery has been designed taking into account feasibility and participant burden. The baseline assessment conducted during Visit 1 (V1), which includes psychosocial and lifestyle questionnaires, will last approximately 25–30 minutes, as most instruments are self-administered. The battery administered during Visits 2 and 4 (V2 and V4), focused on the assessment of emotional symptoms and cognitive function, will last approximately 30–40 minutes. The tests will be administered in a controlled clinical environment, in a quiet room and under conditions appropriate for cognitive assessment, and will be supervised by research team personnel previously trained in the administration and recording of neuropsychological instruments. This organization will ensure the quality and standardization of the assessments while minimizing participant burden.

Table 2. Neuropsychological and Psychosocial Assessment Battery of the DiAOVE Study

Assessed domain	Instrument	Type of instrument	Visit
Personality	BFI-20 (Big Five Inventory-20)	Self-administered questionnaire	V1
Emotional regulation	ERQ (Emotion Regulation Questionnaire)	Self-administered questionnaire	V1
Psychological well-being	WHO-5 (World Health Organization Well-Being Index)	Self-administered questionnaire	V1

Perceived social support	<i>MSPSS (Multidimensional Scale of Perceived Social Support)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V1
Alcohol consumption	<i>AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V1
Use of other substances	<i>DAST-10 (Drug Abuse Screening Test)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V1
Diabetes-related distress	<i>DDS (Diabetes Distress Scale)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V1
Self-efficacy in diabetes management	<i>DES (Diabetes Empowerment Scale)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V1
Diabetes self-care behaviors	<i>SDSCA (Summary of Diabetes Self-Care Activities)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V1
General psychopathological symptoms (including anxiety)	<i>BSI-48 (Brief Symptom Inventory-48)</i>	<i>Self-administered questionnaire</i>	V2, V4
Depressive symptoms	<i>PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)</i>	<i>Clinical scale</i>	V2, V4
Global cognition	<i>MoCA (Montreal Cognitive Assessment)</i>	<i>Neuropsychological test</i>	V2, V4
Processing speed and cognitive flexibility	<i>TMT A/B (Trail Making Test)</i>	<i>Neuropsychological test</i>	V2, V4
Processing speed and attention	<i>SDMT (Symbol Digit Modalities Test)</i>	<i>Neuropsychological test</i>	V2, V4
Inhibitory control and executive function	<i>Stroop Color and Word Test</i>	<i>Neuropsychological test</i>	V2, V4

Note: The baseline psychosocial assessment will be conducted during the screening visit (V1) with the aim of characterizing variables potentially modulating the clinical response. The assessment of emotional symptoms and cognitive function will be conducted during the baseline visit prior to the intervention (V2) and repeated at the final study visit (V4) in order to analyze potential changes associated with the intervention.

The instruments used in the neuropsychological assessment are included in **Appendices VI–VIII of the protocol**, where the complete questionnaires and their administration format are presented.

16.1 Baseline Assessment of Psychosocial Variables (V1)

During the screening visit, the following instruments will be administered:

Big Five Inventory – 20 items (BFI-20)

Brief questionnaire assessing the five major personality traits: extraversion, agreeableness, conscientiousness, neuroticism, and openness to experience. It consists of 20 items rated on a Likert scale. Scores are calculated for each dimension, reflecting the relative degree of each personality trait. This instrument will be used to characterize personality traits potentially related to disease coping and treatment adherence.

Emotion Regulation Questionnaire (ERQ)

Questionnaire assessing emotional regulation strategies, particularly cognitive reappraisal and emotional suppression. It consists of 10 items rated on a Likert scale. Higher scores indicate greater use of the corresponding strategy. This instrument allows exploration of how participants manage emotions under stressful situations.

World Health Organization Well-Being Index (WHO-5)

Brief psychological well-being scale composed of 5 items assessing subjective well-being during the previous two weeks. The total score ranges from 0 to 25 (or transformed to a 0–100 scale), with higher values indicating greater psychological well-being.

Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS)

A 12-item questionnaire assessing perceived social support from three sources: family, friends, and significant others. Higher scores indicate greater perceived social support.

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

A 10-item instrument developed by the World Health Organization to detect hazardous alcohol use, harmful alcohol consumption, or possible alcohol dependence. Total scores range from 0 to 40, with higher scores indicating greater alcohol-related risk.

Drug Abuse Screening Test – 10 items (DAST-10)

Screening questionnaire assessing problems related to the use of substances other than alcohol. It consists of 10 dichotomous-response items. Higher scores indicate a greater likelihood of substance-related problems.

Diabetes Distress Scale (DDS)

Scale assessing emotional distress associated with living with diabetes, including concerns related to treatment, emotional burden, and relationships with the healthcare team. It consists of 17 Likert-scale items; higher scores reflect greater diabetes-related distress.

Diabetes Empowerment Scale (DES)

Questionnaire designed to assess self-efficacy and patients' perceived control over diabetes management. It consists of several Likert-scale items; higher scores indicate greater perceived ability to manage the disease.

Summary of Diabetes Self-Care Activities (SDSCA)

Instrument assessing adherence to diabetes self-care behaviors, including diet, physical

activity, blood glucose monitoring, foot care, and medication adherence. Scores reflect the weekly frequency of each self-care behavior.

16.2 Assessment of Emotional Symptoms and Cognitive Function (V2 and V4)

During visits V2 (baseline prior to the intervention) and V4 (end of study), a battery aimed at detecting changes associated with the intervention will be administered.

Brief Symptom Inventory – 48 items (BSI-48)

Self-administered questionnaire assessing different dimensions of psychological distress, including anxiety, depression, somatization, and other psychopathological domains. It consists of 48 items rated on a Likert scale. Scores can be summarized into global psychological distress indices as well as specific subscales.

Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

The PHQ-9 is a 9-item self-administered questionnaire used for the detection and assessment of depressive symptoms during the previous two weeks, based on DSM diagnostic criteria. Each item is scored from 0 to 3, yielding a total score ranging from 0 to 27, with higher values indicating greater severity of depressive symptoms. The instrument has good psychometric properties and is sensitive to clinical changes in longitudinal studies.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Widely used screening test for the assessment of global cognitive function, including memory, attention, language, visuospatial abilities, and executive functions. The maximum score is 30 points; scores below 26 may suggest mild cognitive impairment.

Trail Making Test (TMT) – Parts A and B

Neuropsychological test assessing processing speed, visual attention, and cognitive flexibility. Part A primarily measures processing speed, whereas Part B evaluates executive functions and attentional switching ability. Results are expressed as the time required to complete each part.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Test assessing information processing speed, sustained attention, and visuomotor coordination. Participants are required to match symbols with numbers according to a key within a specified time period. The score corresponds to the number of correct responses.

Stroop Color and Word Test (Stroop)

Test assessing inhibitory control and executive function. Participants are required to name the ink color of incongruent color words, which requires inhibition of automatic reading. Performance is evaluated based on the number of correct responses and execution time.

16.3 Organization of the Assessment Battery

The neuropsychological assessment will be organized as follows:

- **Visit 1 (screening):** baseline assessment of psychosocial variables using the BFI-20, ERQ, WHO-5, MSPSS, AUDIT, DAST-10, DDS, DES, and SDSCA.
- **Visit 2 (pre-intervention baseline):** assessment of emotional symptoms and cognitive function using the BSI-48, PHQ-9, MoCA, TMT A/B, SDMT, and Stroop tests.
- **Visit 4 (end of study):** repetition of the battery administered at V2 in order to evaluate potential changes after the intervention.

The inclusion of this assessment battery will allow complementary exploration of the potential impact of the nutritional intervention not only on metabolic parameters, but also on **psychological, cognitive, and psychosocial dimensions relevant to the comprehensive management of type 2 diabetes mellitus**.

17. Statistical Analysis

The statistical analysis of the DiAOVE study will be conducted according to a predefined analysis plan finalized prior to unblinding of the intervention groups. The analysis will be performed using validated statistical software (SPSS, R, or equivalent). All tests will be two-sided, and a p-value < 0.05 will be considered statistically significant.

17.1 Analysis Populations

The following analysis populations will be defined:

- **Intention-to-treat (ITT) population:** will include all randomized participants, analyzed according to the group to which they were assigned, regardless of adherence level or possible protocol deviations.
- **Per-protocol (PP) population:** will include participants who complete the intervention without major protocol deviations and with an adequate level of adherence.

The primary analysis will be performed on the **ITT population**, whereas analyses in the PP population will be considered complementary and exploratory.

17.2 Descriptive Analysis

Continuous variables will be described using **mean and standard deviation or median and interquartile range**, depending on their distribution. Categorical variables will be expressed as **absolute and relative frequencies**.

The normality of continuous variables will be assessed using statistical tests (Shapiro-Wilk or Kolmogorov-Smirnov) and graphical inspection.

17.3 Analysis of the Primary Outcome

The primary outcome of the study will be the difference in the change in HbA1c (Δ HbA1c) between the intervention group and the control group after 12 weeks of intervention. Individual change in HbA1c will be defined as the difference between the value measured at the final study visit and the baseline value obtained prior to the start of the intervention.

Therefore, the primary variable of the study will be the change in glycated hemoglobin (HbA1c) levels between the baseline visit (Visit 2, prior to the start of the intervention) and the final study visit (Visit 4, after 12 weeks of intervention).

The primary analysis will be performed using a linear mixed model for repeated measures, which allows longitudinal data analysis while accounting for the correlation between repeated measurements obtained from each participant.

The following fixed effects will be included in the model:

- intervention group (EVOO rich in oleocanthal and oleacein vs control EVOO),
- time (baseline vs final),
- and the group $\times$ time interaction, which will represent the effect of the intervention on the change in HbA1c.

The subject will be included as a random effect in order to model the dependency between repeated measurements within each participant.

The model will also be adjusted for clinically relevant covariates, including:

- baseline HbA1c value,
- sex,
- age,
- baseline body mass index (BMI).

The effect of the intervention will be expressed as the adjusted mean difference in HbA1c change between groups, together with its corresponding 95% confidence interval.

As a complementary analysis, an analysis of covariance (ANCOVA) will be performed comparing final HbA1c values between groups, adjusted for baseline HbA1c values.

17.4 Analysis of Variables Derived from Continuous Glucose Monitoring (Secondary Variables)

Continuous glucose monitoring will be performed using closed continuous interstitial glucose monitoring systems validated for clinical use. Data obtained through continuous glucose monitoring will be analyzed according to the recommendations of the international consensus on continuous glucose monitoring metrics (Battelino et al., *Diabetes Care*).

The following glucometric variables will be evaluated:

- Mean glucose
- Glucose Management Indicator (GMI)
- Coefficient of variation (CV)
- Time in range (TIR): 70–180 mg/dL
- Time below range (TBR):
 - <70 mg/dL
 - <54 mg/dL
- Time above range (TAR):
 - 180 mg/dL
 - 250 mg/dL
- Number of hypoglycemic episodes

The parameters will be calculated using data obtained during the two 10-day monitoring periods, one prior to the start of the intervention and the other during the 10 days preceding the final study visit.

Changes between the baseline and final periods will be analyzed using linear mixed models, including intervention group, time, and the group × time interaction as fixed effects.

In addition, glycemic profiles will be analyzed using the Ambulatory Glucose Profile (AGP) to evaluate glycemic variability patterns, with special emphasis on postprandial periods.

17.5 Analysis of Other Secondary Variables

Other continuous secondary variables (lipid profile, HOMA-IR, body weight, BMI, waist circumference, and inflammatory and oxidative markers) will be analyzed using:

- linear mixed models,
- or ANCOVA adjusted for baseline values and relevant covariates.

When variables do not follow a normal distribution, logarithmic transformations will be considered. If normality cannot be achieved, appropriate non-parametric tests will be used.

Neuropsychological variables assessed before and after the intervention (anxiety, depression, and cognitive performance) will be analyzed using linear mixed models, including intervention group, time, and the group × time interaction as fixed effects. Psychosocial variables collected only during Visit 1 will be analyzed descriptively and

exploratorily, evaluating their potential association with the metabolic and neuropsychological response to the intervention.

17.6 Interaction Analyses and Subanalyses

Since randomization has been stratified by sex and baseline HbA1c level (<8% vs ≥8%), the possible existence of interactions between treatment and these variables will be explored by incorporating interaction terms into the statistical models.

Exploratory analyses will be performed to evaluate whether the treatment effect differs according to:

- Sex.
- Baseline HbA1c level.
- Degree of obesity.

These analyses will be considered exploratory, and their results will be interpreted with caution.

17.7 Handling of Missing Data

The primary analysis will be performed according to the **intention-to-treat principle**.

Linear mixed models allow the analysis of incomplete data under the assumption that data are missing at random. If necessary, **multiple imputation** will be performed to assess the robustness of the results.

A **sensitivity analysis** will be conducted to evaluate the impact of missing data.

17.8 Significance Level and Error Control

A two-sided significance level of 0.05 will be used. In the case of multiple secondary comparisons, results will be interpreted with caution, considering the exploratory nature of these comparisons.

18. Data Management and Quality Control

Data collection will be carried out using an electronic case report form (eCRF) implemented in the REDCap platform, which provides a secure, audited environment compliant with current data protection regulations.

Personally identifiable data will be managed separately from clinical and analytical data using pseudonymization systems, so that each participant will be identified by a unique code.

The principal investigator and the co-principal investigator will be responsible for overseeing data quality through periodic reviews and consistency checks.

19. Safety of the Intervention

The DiAOVE study evaluates a **nutritional intervention** based on the consumption of extra virgin olive oil, a commonly used food product with a **well-established safety profile** in the general population and in individuals with type 2 diabetes mellitus.

For this reason, the intervention is considered **low risk**, and no serious adverse effects related to the consumption of the study products are anticipated. Nevertheless, specific procedures will be established for the identification, recording, and evaluation of any adverse events that may occur during the conduct of the trial.

19.1. Definition and Recording of Adverse Events

An adverse event (AE) will be defined as any unfavorable medical occurrence in a participant during the study period, regardless of its causal relationship with the intervention.

Adverse events will be systematically recorded throughout the intervention period, with special attention to:

- Gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhea, abdominal discomfort).
- Food intolerances.
- Episodes of hypoglycemia.
- Any other clinically relevant manifestation reported by the participant or detected by the research team.

Given the nutritional nature of the intervention, no serious adverse events related to the study product are anticipated. Nevertheless, any serious adverse event (SAE) will be reported in accordance with current regulations and appropriately documented.

19.2. Withdrawal and Discontinuation

Participants may withdraw from the study at any time without the need to justify their decision and without any impact on their usual healthcare.

Reasons for withdrawal may include, among others:

- Voluntary decision of the participant.
- Occurrence of an adverse event that, in the investigator's judgment, warrants withdrawal.
- Significant non-compliance with the protocol.
- Need for substantial modification of antidiabetic pharmacological treatment.

All withdrawals and discontinuations will be documented, indicating the reason and the time at which they occur, and will be taken into account in the statistical analysis according to the ITT population.

20. Study Monitoring and Quality Control

Given that this is a low-risk nutritional intervention trial, independent external monitoring is not considered necessary.

The study will include an internal self-monitoring system carried out by the research team itself, which will include:

- Periodic supervision of protocol compliance.
- Review of the correct completion of case report forms.
- Verification of the coherence and consistency of clinical and analytical data.
- Control of storage and distribution of the intervention products.

This approach is considered appropriate and proportionate to the level of risk of the study.

Study quality control will be ensured through the implementation of standard operating procedures (SOPs) for the different phases of the trial, including:

- Recruitment and selection of participants.
- Randomization and blinding.
- Collection of clinical and anthropometric data.
- Collection, processing, and storage of biological samples.
- Data management and analysis.

The principal investigator will be responsible for ensuring that the study is conducted in accordance with the approved protocol, applicable ethical regulations, and the principles of good clinical practice adapted to nutritional intervention studies.

21. Protocol Deviations

Any protocol deviation will be documented in detail, indicating its nature, cause, and potential implications for participant safety or data validity.

Major protocol deviations may lead to exclusion of the participant from the per-protocol (PP) population, while maintaining inclusion in the intention-to-treat (ITT) population.

22. Ethical and Legal Aspects

22.1. Compliance with Ethical Principles and Regulations

The DiAOVE study will be conducted in accordance with the ethical principles set forth in the Declaration of Helsinki, the Good Clinical Practice guidelines adapted to nutritional intervention studies, and current Spanish legislation, including Royal Decree 1090/2015, Law 14/2007 on Biomedical Research, and Regulation (EU) 2016/679 on Data Protection (GDPR).

The study protocol, together with the Patient Information Sheet, the Informed Consent Form, and the Consent Withdrawal Form, will be submitted for evaluation and approval by the Provincial Málaga Research Ethics Committee for Medicines (CEIm) prior to the start of participant recruitment.

22.2. Informed Consent

All participants will receive detailed oral and written information about the study, including:

- Objectives and methodology of the study.
- Procedures to be performed.
- Possible risks and inconveniences.
- Expected benefits.
- Participant rights, including the right to withdraw from the study at any time.

Participation in the study will be voluntary and will be formalized through the signing of the Informed Consent Form prior to the performance of any study-specific procedures.

In addition, participants will sign the corresponding consent form for the donation of biological samples to the Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía, in accordance with current regulations.

22.3. Data Protection and Confidentiality

The processing of personal data will be carried out in accordance with the General Data Protection Regulation (GDPR) and Organic Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights.

Participants' personally identifiable data will be treated confidentially and pseudonymized through the assignment of a unique code. The correspondence between the code and the identifying data will be securely safeguarded and will only be accessible to the principal investigator and the co-principal investigator in cases of medical necessity.

Clinical, analytical, and biological data will be collected and managed using an electronic case report form (eCRF) implemented in the REDCap platform, which provides a secure environment with access control and traceability of all changes made.

The processing, storage, and reuse of data will be carried out in accordance with the project's Data Management Plan, ensuring compliance with the FAIR principles (Findability, Accessibility, Interoperability, and Reusability).

22.4. Compensation for Participants

Participants will not receive financial compensation for their participation in the study. However, in order to acknowledge their collaboration and the time devoted to the study, participants who complete all scheduled visits may receive, upon completion of their participation, a small non-financial compensation consisting of a limited quantity of extra virgin olive oil from the remaining study stock. This compensation will only be provided at the end of participation and is not conditional on the results obtained.

23. Management of Biological Samples and Biobank

Biological samples (blood, urine, and stool) collected during the study will be processed and stored at the Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (BB-SSPA), in accordance with standardized procedures and applicable regulations.

The samples may be used for the analyses specified in the protocol and for future research projects related to the authorized scientific lines, always in accordance with the consent provided by the participants.

Gut microbiota analyses are expected to be performed at the Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM, Barcelona), while lipidomic and glycomic analyses will be carried out at Biosfer Teslab SL, ensuring at all times the confidentiality and traceability of the samples.

24. Study Timeline

The planned timeline for the development of the study is as follows:

- Start of recruitment: June 2026
- End of recruitment: June 2027
- Completion of follow-up and study closure: December 2027

This schedule may be subject to minor adjustments depending on the recruitment rate and operational circumstances, without compromising the validity of the study.

25. Funding

The DiAOVE study is funded by the 2023 Health Research Projects Call of the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), under grant code PI23/01785.

The total awarded budget amounts to €272,500, intended to cover personnel costs, intervention products, biochemical and metabolomic analyses, data management, and other expenses associated with the conduct of the study.

The investigators declare that they have no relevant conflicts of interest related to the intervention being evaluated.

26. Conflict of Interest

The investigators declare that there are no financial, personal, professional, or institutional conflicts of interest that could inappropriately influence the design, conduct, analysis, or interpretation of the results of the DiAOVE study. The project is fully funded through a competitive public call from the Instituto de Salud Carlos III (PI23/01785), without any direct or indirect involvement of the food industry, olive oil-producing companies, or nutraceutical companies in the funding of the study.

The extra virgin olive oils used as intervention products will be selected based on scientific criteria and analytically characterized according to their phenolic compound content, particularly oleocanthal and oleacein. If these products are supplied by producers or external entities, their participation will be strictly limited to the supply of the material, without any involvement in the methodological design, data collection, statistical analysis, interpretation of results, or publication decisions.

The investigators guarantee the full scientific independence of the study and commit to reporting the results in a transparent, objective, and complete manner, regardless of the nature or direction of the findings obtained.

27. References (Selected)

- **Battelino T**, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603.
- **Beauchamp GK**, Keast RSJ, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. 2005;437(7055):45–6.
- **Covas MI**, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kieseewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(5):333–41.
- **Donath MY**. Targeting inflammation in type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(6):465–76.
- **Estruch R**, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
- **Fitó M**, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Muñoz D, Schröder H, et al. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1195–202.
- **Hernández Á**, Fernández-Castillejo S, Farràs M, Catalán Ú, Subirana I, Montes R, et al. Olive oil polyphenols decrease LDL concentrations and LDL atherogenicity in men in a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2015;145(8):1692–7.
- **Ruiz-García I**, Ortíz-Flores R, Badía R, García-Borrego A, Romero-Zerbo SY, Sasso CV, et al. Rich oleocanthal and oleacein extra virgin olive oil and inflammatory and antioxidant status in people with obesity and prediabetes. The APRIL study: a randomised, controlled crossover study. *Clin Nutr*. 2023;42(8):1389–98.
- **Scarmeas N**, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):912–21.
- **Martínez-Lapiscina EH**, Clavero P, Toledo E, San Julián B, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318–25.
- **Sánchez-Villegas A**, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Majem LS, et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(10):1090–8.
- **Pitt J**, Roth W, Lacor P, Smith AB III, Blankenship M, Velasco P, et al. Alzheimer’s-associated A β oligomers show altered structure and synaptotoxicity in the presence of oleocanthal. *ACS Chem Neurosci*. 2009;1(1):35–45.
- **Monti MC**, Margarucci L, Riccio R, Casapullo A. Modulation of tau protein fibrillization by oleocanthal. *J Nat Prod*. 2012;75(9):1584–8.

28. Appendices

All appendices are provided in Spanish, except the Project Data Management Plan:

- **Appendix I:** Patient Information Sheet and Informed Consent Form for the study.
- **Appendix II:** Information document for biological sample donation and information related to the SSPA Biobank.
- **Appendix III:** Informed Consent Form for sample donation and information related to the SSPA Biobank.
- **Appendix IV:** Withdrawal/Modification of Informed Consent Form.
- **Appendix V:** Project Data Management Plan.
- **Appendix VI:** Psychosocial questionnaires.
- **Appendix VII:** Emotional symptom scales.
- **Appendix VIII:** Cognitive tests.

Appendix I

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Nombre del Estudio:

Control glucémico y metabólico tras intervención nutricional con AOVE de alto contenido en oleocantal y oleaceína en personas con diabetes tipo 2. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado

Naturaleza:

El Hospital Universitario Regional de Málaga está realizando un estudio sobre la capacidad de determinados aceites de oliva virgen extra para mejorar el control de los niveles de glucosa en sangre y la salud en general de personas con diabetes tipo 2. Para ello, las personas voluntarias participantes en el estudio serán provistas de aceite de oliva virgen extra suficiente para su consumo durante 3 meses y deberán acudir a consulta cuatro veces: 10 días previo al inicio del estudio, al inicio del estudio, a los dos meses y veinte días y a los tres meses. En estas consultas se recopilarán los datos necesarios para el estudio, se rellenarán cuestionarios de hábitos alimentarios, de actividad física y de salud mental, y en las visitas segunda y cuarta se tomará una muestra de sangre venosa. En dichas visitas se les solicitará también que vengan con una muestra de heces y de orina. En las visitas primera y tercera se les implantará un sistema de monitorización continua cerrada de glucosa intersticial que será retirado en las visitas segunda y cuarta, respectivamente.

Importancia:

Toda la información recogida servirá para determinar si ciertos aceites de oliva virgen extra tienen capacidad de mejorar la salud de las personas con diabetes tipo 2, especialmente el control de los niveles de glucosa en sangre. Estos resultados podrían ser útiles para elaborar políticas de salud públicas encaminadas a mejorar el control glucémico y la salud de las personas con diabetes tipo 2, mediante este tipo de modificación dietética y nutricional, sirviendo como complemento coadyuvante y ayuda a los actuales tratamientos farmacológicos.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 ó 2 días. La implantación del sistema de monitorización continua de glucosa no suele presentar efectos secundarios, y solo en algunos casos (4-8% de personas) produce leves reacciones locales cutáneas como dermatitis de contacto irritativas o alérgicas, que desaparecen cuando se retira.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Investigación en el teléfono: 951 290 226 o en el correo electrónico: javier.bermudez@ibima.eu

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Control glucémico y metabólico tras intervención nutricional con AOVE de alto contenido en oleocantal y oleaceína en personas con diabetes tipo 2. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado

Yo (Nombre y Apellidos):

.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio **Control glucémico y metabólico tras intervención nutricional con AOVE de alto contenido en oleocantal y oleaceína en personas con diabetes tipo 2. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado**
- He recibido suficiente información sobre el estudio **Control glucémico y metabólico tras intervención nutricional con AOVE de alto contenido en oleocantal y oleaceína en personas con diabetes tipo 2. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado**. He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de los datos que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.
Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado* **Control glucémico y metabólico tras intervención nutricional con AOVE de alto contenido en oleocantal y oleaceína en personas con diabetes tipo 2. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado**

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:

Appendix II

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO DEL SSPA PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Este documento sirve para que mediante su firma Usted otorgue su consentimiento, o el del sujeto al que representa, para donar sus muestras biológicas, así como información asociada (datos clínicos, epidemiológicos, genéticos o imágenes), al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). El Biobanco del SSPA es un establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería en materia de salud de la Junta de Andalucía e inscrito en el Registro Nacional de Biobancos (número B.0001601), que acoge colecciones de muestras biológicas e información asociada concebidas con fines de investigación biomédica, docencia o calidad, y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas de forma ilimitada hasta que se agoten por su uso por encontrarse cedidas por la normativa del Biobanco, salvo que Usted solicitara su eliminación.

Las muestras biológicas y su información asociada son un excelente elemento para la investigación en enfermedades.

A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades. Es posible que los resultados obtenidos de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras biológicas e información asociada no le generen un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

Las muestras biológicas donadas y su información asociada se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. La donación es voluntaria y altruista, por lo que Usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados o beneficios económicos presentes o futuros que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas y su información asociada, de conformidad con la normativa vigente. En el mismo sentido, su decisión de donar o no, no afectará a su asistencia sanitaria presente o futura.

Esta hoja de información puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor, pídale al profesional que le explique aquella información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Centro de Investigación Biomédica. Avda. del Conocimiento s/n · 18016 · Granada · España · Teléfono: + 34 958 894 672. Correo electrónico: biobanco.sspa@juntadeandalucia.es.

1. Obtención de las muestras biológicas e información asociada

Las muestras biológicas serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, sin riesgo o molestia adicional, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, en cuyo caso se les explicarán convenientemente los riesgos e inconvenientes asociados. Se podrán obtener diferentes tipos de muestras biológicas como sangre, tejidos, saliva, líquidos biológicos, uñas o pelo.

Además de las muestras, para la gestión de las mismas por el Biobanco es necesario obtener información asociada, incluyendo datos clínicos, por lo que Usted autoriza que el personal del Biobanco del SSPA o el personal sanitario autorizado pueda acceder a su historia clínica y recabar la información imprescindible para este fin.

A menos que manifieste en el apartado del consentimiento la anonimización de sus muestras (eliminándose de forma irreversible toda vinculación con su identidad), sus muestras biológicas e información asociada se conservarán de forma codificada/pseudoanonimizada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad).

2. Utilización de las muestras biológicas e información asociada

Las muestras biológicas e información asociada se cederán a terceros sin información personal, de forma codificada/pseudoanonimizada o anonimizada en función de su elección. Se cederá la cantidad mínima necesaria y la información asociada imprescindible en cada caso para la investigación biomédica que ayuden a la obtención de nuevos conocimientos científicos, confirmación de hipótesis, adecuación tecnológica, controles de calidad, docencia, u otros usos de interés sanitario, pudiendo usted en cualquier momento establecer las restricciones de utilización que considere oportunas.

A partir de sus muestras biológicas podrían llegar a obtenerse modelos de enfermedades como cultivos celulares (a partir de células aisladas de su muestra) que pueden ser mantenidos en el tiempo en condiciones de laboratorio, incluyendo la generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC); organoides (cultivos tridimensionales con propiedades morfológicas y funcionales del órgano nativo); o xenoinjertos (implantes de una muestra tumoral en ratones). Las líneas iPSC generadas quedarán depositadas en el Banco Nacional de Líneas Celulares (BNLC) conforme a la normativa vigente para su uso por otros proyectos de investigación biomédica.

Usted autoriza con la firma del consentimiento informado, a que las muestras donadas puedan ser utilizadas en:

Investigación: las muestras biológicas e información asociada podrán ser utilizadas en proyectos para la línea/s o área/s identificadas de manera expresa en el consentimiento informado, Dichos proyectos estarán

científicamente avalados, y cumplirán con las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Docencia: actividades de formación en el ámbito sanitario o biomédico.

Control de Calidad: muchas de las actividades relacionadas con la investigación o el diagnóstico requieren la puesta a punto de equipos, validación de nuevas tecnologías y procedimientos, encaminados a mejorar el impacto en salud de la tecnología empleada. Para ello es necesaria la utilización de muestras biológicas.

Al ser actualmente la investigación biomédica un fenómeno global, estas muestras e información podrán ser cedidas conforme a la legislación aplicable a grupos de investigación fuera de España. En el momento de la donación al Biobanco del SSPA, puede no saberse el lugar de realización de los análisis experimentales. El Biobanco mantiene un registro de los proyectos a los que se ceden las muestras y su información asociada y Usted puede solicitar dicha información si éstas no hubieran sido anonimizadas. El comité de ética externo del Biobanco decidirá a su vez en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimizadas.

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.

3. Información relativa a análisis genéticos

Salvo que Usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos. Excepto si sus muestras están anonimizadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis, a no ser que no autorice a recibir dicha información. De igual modo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínicamente relevantes para Usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información. Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto

Salvo que Usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con Usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

5. Protección de datos y confidencialidad de la información

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

En cumplimiento de lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, general de protección de datos, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, le informamos de lo siguiente:

- Los datos personales que nos proporcione serán utilizados con la finalidad de poder gestionar las muestras biológicas e información asociada, quedando almacenados durante el tiempo necesario para cumplir con las obligaciones legales estipuladas.
- Sus datos personales identificativos no serán cedidos a terceros, salvo que se disponga en una obligación legal.
- La base jurídica de este tratamiento es el consentimiento que nos presta al cumplimentar y firmar el documento de consentimiento informado, sin el cual no podríamos cumplir con la finalidad descrita.
- El responsable de este tratamiento de sus datos personales es el Servicio Andaluz de Salud. Avda. de la Constitución, 18. 41071 Sevilla.
- Puede usted ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, portabilidad de sus datos, y la limitación u oposición a su tratamiento, dirigiéndose a la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud del Servicio Andaluz de Salud, como se explica en la dirección electrónica.

<https://www.juntadeandalucia.es/protecciondedatos.html>, donde podrá encontrar el formulario recomendado para su ejercicio.

- Si no recibiera contestación en el plazo de un mes, póngalo en conocimiento del Delegado de Protección de Datos (dpd.sspa@juntadeandalucia.es). Así mismo debe saber que puede acudir a la autoridad de control en materia de protección de datos competente, esto es el Consejo de Transparencia y Protección de Datos de Andalucía (<https://www.ctpdandalucia.es>) o en su defecto a la Agencia Española de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>), para solicitar información y/o la tutela de sus derechos.

6. Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar en cualquier momento el consentimiento que ha firmado. Esta revocación podrá ser total o parcial. Si fuese parcial, podría especificar para los casos que quiere revocar su consentimiento que están identificados en el punto 2 de este documento. Además, Usted puede solicitar la eliminación o la anonimización de dichas muestras biológicas. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco del SSPA.

Los efectos de la revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad, incluidas las líneas iPSC generadas y su información.

Appendix III

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO DEL SSPA

Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

.....

DNI / NIE: **NUHSA:**

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

.....

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas y su información asociada al Biobanco:

Apellidos y nombre

.....

DNI / CNP / N° COLEGIADO:

CONSENTIMIENTO:

Declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido la Hoja de Información**, de la que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas e información asociada al Biobanco del SSPA, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado y me ha explicado los posibles riesgos e inconvenientes derivados de la donación.

Dichas muestras serán recogidas como:

☐ Excedentes o aprovechando el procedimiento asistencial al que va a someterse o se ha sometido (podrá incluir diferentes puntos de muestreo, en cuyo caso se indicará):

.....

☐ Mediante el procedimiento expreso para esta donación (*indicar procedimiento*):

.....

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para su utilización en proyectos para la línea/s o área/s de investigación según los capítulos recogidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), indicados a continuación (indicar capítulo correspondiente):

☐ Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)

☐ Neoplasias (C00-D49)

☐ Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)

☐ Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E89)

Ejemplar para el Biobanco

- ☐ Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)
- ☐ Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)
- ☐ Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)
- ☐ Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides (H60-H95)
- ☐ Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)
- ☐ Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)
- ☐ Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)
- ☐ Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)
- ☐ Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)
- ☐ Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)
- ☐ Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)
- ☐ Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)
- ☐ Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)
- ☐ Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificadas bajo otro concepto (R00 R99)
- ☐ Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)
- ☐ Causas externas de morbilidad (V00 Y99)
- ☐ Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios sanitarios (Z00 Z99)

Así mismo, consiente que las muestras puedan ser utilizadas para otros fines:

- ☐ Docencia
- ☐ Control de calidad

Sus muestras biológicas e información asociada se conservarán de forma codificada/pseudoanonimizada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad). En caso de que desee que dichas muestras biológicas y su información asociada sean tratadas de forma anonimizada, marque la casilla siguiente:

- ☐ **Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de las muestras y su información asociada, para que no sean utilizadas en

.....

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente** mediante los datos disponibles en la Base de Datos de personas Usuaras del SSPA o a través de los medios indicados a continuación:

Teléfono: *(indicar número)*

Correo electrónico: *(indicar dirección)*

Otros: *(identificar)*.....

- ☐ **NO** autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente

☐ NO Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En _____, a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del/de la donante)
Fdo.:	Fdo.:

En el caso de donaciones de menores de 16 años de edad, se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente. Si estas donaciones han sido autorizadas por un solo progenitor: ☐ Confirmo bajo mi responsabilidad que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio. ☐ El firmante es el único representante legal del menor.

PROFESIONAL QUE INFORMA
Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO DEL SSPA

Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

.....

DNI / NIE: **NUHSA:**

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

.....

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas y su información asociada al Biobanco:

Apellidos y nombre

.....

DNI / CNP / N° COLEGIADO:

CONSENTIMIENTO:

Declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido la Hoja de Información**, de la que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas e información asociada al Biobanco del SSPA, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado y me ha explicado los posibles riesgos e inconvenientes derivados de la donación.

Dichas muestras serán recogidas como:

☐ Excedentes o aprovechando el procedimiento asistencial al que va a someterse o se ha sometido (podrá incluir diferentes puntos de muestreo, en cuyo caso se indicará):

.....

☐ Mediante el procedimiento expreso para esta donación (*indicar procedimiento*):

.....

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para su utilización en proyectos para la línea/s o área/s de investigación según los capítulos recogidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), indicados a continuación (indicar capítulo correspondiente):

☐ Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)

☐ Neoplasias (C00-D49)

☐ Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)

Ejemplar para el Paciente

- ☐ Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E89)
- ☐ Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)
- ☐ Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)
- ☐ Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)
- ☐ Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides (H60-H95)
- ☐ Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)
- ☐ Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)
- ☐ Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)
- ☐ Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)
- ☐ Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)
- ☐ Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)
- ☐ Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)
- ☐ Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)
- ☐ Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)
- ☐ Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificadas bajo otro concepto (R00 R99)
- ☐ Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)
- ☐ Causas externas de morbilidad (V00 Y99)
- ☐ Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios sanitarios (Z00 Z99)

Así mismo, consiente que las muestras puedan ser utilizadas para otros fines:

- ☐ Docencia
- ☐ Control de calidad

Sus muestras biológicas e información asociada se conservarán de forma codificada/pseudoanonimizada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad). En caso de que desee que dichas muestras biológicas y su información asociada sean tratadas de forma anonimizada, marque la casilla siguiente:

- ☐ **Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de las muestras y su información asociada, para que no sean utilizadas en

.....

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente** mediante los datos disponibles en la Base de Datos de personas Usuaras del SSPA o a través de los medios indicados a continuación:

Teléfono: (indicar número)

Correo electrónico: (indicar dirección)

Otros: (identificar).....

Ejemplar para el Paciente

☐ NO autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente

☐ NO Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En _____, a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del/de la donante)
Fdo.:	Fdo.:

En el caso de donaciones de menores de 16 años de edad, se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente. Si estas donaciones han sido autorizadas por un solo progenitor: ☐ Confirmo bajo mi responsabilidad que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio. ☐ El firmante es el único representante legal del menor.

PROFESIONAL QUE INFORMA
Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS E INFORMACIÓN ASOCIADA AL BIOBANCO DEL SSPA

Biobanco en Red del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

.....

DNI / NIE: **NUHSA:**

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

.....

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas y su información asociada al Biobanco:

Apellidos y nombre

.....

DNI / CNP / N° COLEGIADO:

CONSENTIMIENTO:

Declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido la Hoja de Información**, de la que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas e información asociada al Biobanco del SSPA, y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado y me ha explicado los posibles riesgos e inconvenientes derivados de la donación.

Dichas muestras serán recogidas como:

☐ Excedentes o aprovechando el procedimiento asistencial al que va a someterse o se ha sometido (podrá incluir diferentes puntos de muestreo, en cuyo caso se indicará):

.....

☐ Mediante el procedimiento expreso para esta donación (*indicar procedimiento*):

.....

Las muestras biológicas e información asociada serán recogidas para su utilización en proyectos para la línea/s o área/s de investigación según los capítulos recogidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), indicados a continuación (indicar capítulo correspondiente):

☐ Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)

☐ Neoplasias (C00-D49)

☐ Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico (D50-D89)

- ☐ Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E89)
- ☐ Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)
- ☐ Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)
- ☐ Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)
- ☐ Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides (H60-H95)
- ☐ Enfermedades del aparato circulatorio (I00-I99)
- ☐ Enfermedades del aparato respiratorio (J00-J99)
- ☐ Enfermedades del aparato digestivo (K00-K95)
- ☐ Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo (L00-L99)
- ☐ Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo (M00-M99)
- ☐ Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)
- ☐ Embarazo, parto y puerperio (O00-O9A)
- ☐ Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal (P00-P96)
- ☐ Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)
- ☐ Síntomas, signos y resultados anormales de pruebas complementarias, no clasificadas bajo otro concepto (R00 R99)
- ☐ Lesiones traumáticas, envenenamientos y otras consecuencias de causas externas (S00-T88)
- ☐ Causas externas de morbilidad (V00 Y99)
- ☐ Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios sanitarios (Z00 Z99)

Así mismo, consiente que las muestras puedan ser utilizadas para otros fines:

- ☐ Docencia
- ☐ Control de calidad

Sus muestras biológicas e información asociada se conservarán de forma codificada/pseudoanonimizada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad). En caso de que desee que dichas muestras biológicas y su información asociada sean tratadas de forma anonimizada, marque la casilla siguiente:

- ☐ **Anonimizada** (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de las muestras y su información asociada, para que no sean utilizadas en

.....

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente** mediante los datos disponibles en la Base de Datos de personas Usuarías del SSPA o a través de los medios indicados a continuación:

Teléfono: *(indicar número)*

Correo electrónico: *(indicar dirección)*

Otros: *(identificar)*.....

Ejemplar para Documentación Clínica

☐ NO autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente

☐ NO Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En _____, a _____ de _____

EL/LA DONANTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del/de la donante)
Fdo.:	Fdo.:

En el caso de donaciones de menores de 16 años de edad, se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente. Si estas donaciones han sido autorizadas por un solo progenitor: ☐ Confirmo bajo mi responsabilidad que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio. ☐ El firmante es el único representante legal del menor.

PROFESIONAL QUE INFORMA
Fdo.:

Appendix IV

Appendix V

DATA MANAGEMENT PLAN FOR DiAOVE

In this project, biological, clinical, and psychometric data will be collected from patients with type 2 diabetes participating in a nutritional intervention trial.

Origin of the data

Anthropometric, clinical, and psychometric data will be collected from questionnaires and assessments conducted during study visits, together with biochemical and metabolomic data obtained from blood, urine, and stool analyses. In addition, blood samples will be used to obtain data on the expression levels of different microRNAs, as well as lipidomic and glycomic profiles, considered relevant biomarkers for evaluating the success of the nutritional intervention. Stool samples will also be used to obtain data on gut microbiota composition and its potential changes during the intervention.

Data ownership

The data will be the property of the sponsor of the intervention trial, namely the Fundación para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS). The Principal Investigator (Dr. Francisco Javier Bermúdez Silva) and the Co-Principal Investigator (Dr. María José Tapia Guerrero) will be responsible for the generated data.

Type and format of the collected/generated data

Numerical and alphanumeric data, both qualitative and quantitative, related to anthropometric, clinical, and biological variables of individuals with type 2 diabetes will be collected and generated.

Expected size of the data

The data generated during the intervention trial are expected to reach approximately 1–2 Gigabytes.

Data curation and preservation

Data will be collected by the study nurse (Rafael Cuenca) and by Drs. Paloma Aguado and Viyey Doulatram. The Principal Investigator and the Co-Principal Investigator will be responsible for curating and preserving the data, as well as implementing all legally required measures to guarantee participant anonymity, data encryption, and protection against unauthorized access. The PI and Co-PI will constitute the Project Permanent Data Committee, which will ensure the adoption of data policies consistent with FAIR principles and practices.

Reuse of existing data

This project does not plan to work with previously existing datasets.

Purpose of the generated data

The purpose of the generated data is to obtain scientific evidence regarding the role of extra virgin olive oil rich in oleocanthal and oleacein in the health of individuals with type 2 diabetes.

Data storage, security, and access

The project includes the collection of data in paper format (informed consent forms and questionnaires), as well as electronic data (laboratory results, some questionnaires, and biological variables derived from analyses of blood, urine, and stool samples). Paper-based data will be stored by the PI and Co-PI in locked filing cabinets. Electronic data will be stored by the PI and Co-PI on password-protected computers with additional security measures, including antivirus and anti-malware protection.

Participants' personal identifying information will be removed from all datasets and metadata and stored in a single encrypted password-protected database. Each participant will receive a code that will only be linked to personal identifying data in case of medical emergency, and access to this linkage will be restricted to the PI and Co-PI.

All data required for the proper conduct of the clinical trial will also be entered into an electronic case report form (eCRF) using the REDCap platform (<https://project-redcap.org/>), which provides a secure and flexible environment for data collection and management, facilitates collaborative work, and guarantees information privacy and security. Investigators involved in data acquisition during the trial will access REDCap using personal password-protected credentials. The PI and Co-PI will perform quality control of these data through periodic review and verification against primary data sources.

Ethical and legal aspects

Both the informed consent form and the study protocol will be submitted for approval to the Andalusian Research Ethics Committee.

FAIR Aspects

Findability

Once the project results have been published, raw data will be shared in public repositories and assigned a globally unique identifier generated by an automatic algorithm. The association between metadata files and datasets will be explicitly established through the use of this unique identifier. Metadata will include descriptive information regarding the context, conditions, and characteristics of the experiment, such as units, protocols, and demographic information. Both intrinsic and contextual data will be included. Clinical protocols will also be referenced within the metadata information.

Accessibility

All shared data will be publicly available, avoiding unnecessary barriers to access while ensuring that personal information capable of identifying participants is not disclosed. A specific communication protocol will be implemented, including contact details for the data manager. This protocol will be clearly described within the metadata.

Interoperability

Data will be identified using globally unique identifiers. Common ontologies and vocabularies will be used to facilitate automated interpretation of the data, while avoiding special symbols and unusual characters. All terms and vocabularies used within the datasets will be documented. Through the use of the public repositories described above, data may be accessed directly through websites or, in some cases, through APIs designed to enable access using bioinformatics programming tools and languages. This will ensure maximum accessibility to the data, allowing reuse by other researchers, promoting open science, and increasing citations of the original studies.

Reusability

The data will be made available under a clearly specified usage license. The data generated in this study will be disseminated for research purposes, but not for commercial use, within the fields of nutrition, biomedicine, and translational research.

Appendix VI

Cuestionario de detección de alcohol

(AUDIT – Spanish)

El consumo de alcohol puede afectar su salud y a algunos medicamentos que podría estar consumiendo. Ayúdenos a darle la mejor atención médica contestando a las siguientes preguntas.

Un trago equivale a:



12 oz
de cerveza



5 oz
de vino



1.5 oz
de licor
(una copita)

1. ¿Con qué frecuencia bebe un trago con contenido de alcohol?	Nunca	Una vez al mes o menos	2 - 4 veces al mes	2 - 3 veces por semana	4 o más veces por semana
2. ¿Cuántos tragos que contengan alcohol consume en un día típico cuando está bebiendo?	0 - 2	3 o 4	5 o 6	7 - 9	10 o más
3. ¿Con qué frecuencia bebe cuatro o más tragos en una ocasión?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	Diario o casi a diario
4. ¿Con qué frecuencia durante el último año se dio cuenta de que no pudo dejar de beber una vez que había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	Diario o casi a diario
5. ¿Con qué frecuencia durante el último año ha dejado de hacer lo que normalmente se esperaba de usted debido a la bebida?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	Diario o casi a diario
6. ¿Con qué frecuencia durante el último año ha necesitado un primer trago en la mañana para ponerse en acción después de una sesión de beber abundantemente?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	Diario o casi a diario
7. ¿Con qué frecuencia durante el último año ha tenido una sensación de culpa o remordimiento después de beber?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	Diario o casi a diario
8. ¿Con qué frecuencia durante el último año ha sido incapaz de recordar lo que pasó la noche anterior debido a su forma de beber?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	Diario o casi a diario
9. ¿Usted o alguien más han resultado heridos debido a su forma de beber?	No		Sí, pero no en el último año		Sí, en el último año
10. ¿Ha estado preocupado por su forma de beber o le ha sugerido que beba menos algún pariente, amigo, médico u otro trabajador de la atención a la salud?	No		Sí, pero no en el último año		Sí, en el último año

0

1

2

3

4

¿Ha estado alguna vez en tratamiento por un problema de alcohol? ☐ Nunca ☐ Actualmente ☐ En el pasado

I II III IV

M: 0-4 5-14 15-19 20+

W: 0-3 4-12 13-19 20+

(For the health professional)

Scoring and interpreting the AUDIT:

Each answer receives a point ranging from 0 to 4. Points are added for a total score that correlates with a zone of use that can be circled on the bottom left corner of the page.

Score*	Suggested zone	Indicated action
0-3: Women 0-4: Men	I – Low risk Low risk of health problems related to alcohol use.	Brief education
4-12: Women 5-14: Men	II - Risky Increased risk of health problems related to alcohol use.	Brief intervention
13-19: Women 15-19: Men	III - Harmful Increased risk of health problems related to alcohol use and a possible mild or moderate alcohol use disorder.	Brief intervention (offer options that include treatment)
20+: Men 20+: Women	IV – Severe Increased risk of health problems related to alcohol use and a possible moderate or severe alcohol use disorder.	

Brief education: Inform patients about low-risk consumption levels and the risks of excessive alcohol use.

Brief intervention: Patient-centered discussion that employs Motivational Interviewing concepts to raise an patient’s awareness of their substance use and enhances their motivation to change their use. Brief interventions are typically performed in 3-15 minutes, and should occur in the same session as the initial screening. Repeated sessions are more effective than a one-time intervention.

If a patient is ready to accept treatment, a referral is a proactive process that facilitates access to specialized care for individuals likely experiencing a substance use disorder. These patients are referred to alcohol and drug treatment experts for more definitive, in-depth assessment and, if warranted, treatment. However, treatment also includes prescribing medications for substance use disorder as part of the patient’s normal primary care.

More resources: www.sbirthoregon.org

* Johnson J, Lee A, Vinson D, Seale P. “Use of AUDIT-Based Measures to Identify Unhealthy Alcohol Use and Alcohol Dependence in Primary Care: A Validation Study.” Alcohol Clin Exp Res, Vol 37, No S1, 2013: pp E253–E259

BFI■20 – Inventario Breve de Personalidad

Instrucciones: Marque cuánto está de acuerdo con cada afirmación.

1 = Muy en desacuerdo | 2 = En desacuerdo | 3 = Neutral | 4 = De acuerdo | 5 = Muy de acuerdo

Ítem	1	2	3	4	5
1. Me considero una persona habladora.					
2. Tiendo a encontrar defectos en los demás.					
3. Hago las cosas con cuidado y atención.					
4. A menudo me siento triste o desanimado/a.					
5. Tengo ideas originales o creativas.					
6. Soy una persona reservada.					
7. Soy servicial y generoso/a con los demás.					
8. A veces soy algo descuidado/a.					
9. Me mantengo tranquilo/a y manejo bien el estrés.					
10. Siento curiosidad por muchas cosas diferentes.					
11. Estoy lleno/a de energía.					
12. A veces inicio discusiones con otras personas.					
13. Soy una persona fiable y disciplinada.					
14. Me pongo nervioso/a o tenso/a con facilidad.					
15. Tengo una imaginación activa.					
16. Soy una persona entusiasta.					
17. Tengo una actitud amable y comprensiva con los demás.					
18. A veces soy desorganizado/a.					
19. Me preocupo mucho por las cosas.					
20. Me interesan el arte, la música o la literatura.					

Cuestionario sobre uso de drogas (DAST-10)

Las siguientes preguntas son para explorar un posible abuso de drogas en los pasados 12 meses. Cuando la palabra “abuso de drogas” es usada, esta se refiere al uso de medicinas compradas con receta médica o sin ella y que son ingeridas en exceso de lo recomendado. Las varias clases de drogas pueden incluir: cannabis, solventes, tranquilizantes, barbitúricos, cocaína, estimulantes, alucinógenos o narcóticos (por ejemplo, heroína). **Las preguntas no incluyen uso de alcohol o tabaco.**

Haga una cruz (X) debajo de la respuesta que aplique. Si tiene dificultades con alguna de las preguntas, escoja la que le parezca correcta.

En los pasados 12 meses:	Sí	No
1. ¿Ha usado drogas que no eran requeridas por razones médicas?		
2. ¿Usted abusa de más de una droga a la vez?		
3. ¿Es usted capaz de parar de usar drogas siempre cuando se lo propone? Si nunca ha usado drogas conteste “Sí”		
4. ¿Ha tenido "perdidas de conocimiento" o una "memoria repentina" como resultado del uso de drogas?		
5. ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable debido a su uso de drogas? Si nunca ha usado drogas, conteste “No”		
6. ¿Alguna vez su pareja (o familiares) se han quejado de su uso de drogas?		
7. ¿Ha desatendido a su familia debido a su uso de drogas?		
8. ¿Se ha implicado en actividades ilegales con el fin de obtener drogas?		
9. ¿Alguna vez ha experimentado síntomas de abstinencia (sentirse enfermo) cuando dejo de usar drogas?		
10. ¿Ha tenido problemas médicos como resultado de su uso de drogas (perdida de la memoria, hepatitis, convulsiones, hemorragia, etc.)?		

Interpretación: El paciente recibe un punto (1) por cada “Sí” que responda, excepto en la pregunta #3 en el cual “No” recibe un (1) punto.

Puntuación en DAST-10	Problema relacionado al abuso de drogas por nivel	Acción sugerida
0	No hay problema	No en este momento
1-2	Nivel Bajo	Monitoreo, re-evaluar posteriormente
3-5	Nivel moderado	Mayor investigación
6-8	Nivel sustancial	Evaluación intensiva
9-10	Nivel severo	Evaluación intensiva

Puntuación total: _____

Escala de angustia relacionada con la diabetes (DDS)

INSTRUCCIONES: vivir con diabetes puede ser duro en ocasiones. Puede haber muchos problemas e inconvenientes relacionados con la diabetes, y su intensidad puede variar enormemente. Los problemas pueden ir desde pequeños inconvenientes hasta dificultades importantes en la vida. A continuación se enumeran 17 posibles áreas problemáticas que pueden experimentar las personas con diabetes. Considere el grado en que cada uno de los 17 elementos puede haberle angustiado o molestado DURANTE EL MES PASADO y rodee con un círculo el número apropiado.

Tenga en cuenta que le pedimos que indique el grado en que cada elemento puede estar molestándole en su vida, NO únicamente si el elemento es cierto en su caso. Si usted siente que un elemento en particular no es ni una molestia ni un problema para usted, rodee con un círculo el número «1». Si es muy molesto para usted, rodee el «6» con un círculo.

	Ningún problema	Un ligero problema	Un problema moderado	Un problema algo importante	Un problema grave	Un problema muy grave
1. Sentir que mi médico no sabe lo suficiente acerca de la diabetes y el cuidado de la diabetes.	1	2	3	4	5	6
2. Sentir que la diabetes me absorbe demasiada energía mental y física todos los días.	1	2	3	4	5	6
3. No sentir confianza en mi capacidad para manejar la diabetes en el día a día.	1	2	3	4	5	6
4. Sentirme enojado/a, asustado/a o deprimido/a cuando pienso en vivir con diabetes.	1	2	3	4	5	6
5. Sentir que las instrucciones que me da mi médico sobre cómo manejar mi diabetes no son lo bastantes claras.	1	2	3	4	5	6
6. Sentir que no mido mis niveles de azúcar en la sangre con la frecuencia suficiente.	1	2	3	4	5	6
7. Sentir que, haga lo que haga, terminaré con complicaciones graves a largo plazo.	1	2	3	4	5	6
8. Sentir que a menudo fracaso en mi rutina de cuidados de la diabetes.	1	2	3	4	5	6

	Ningún problema	Un ligero problema	Un problema moderado	Un problema algo importante	Un problema grave	Un problema muy grave
9. Sentir que los amigos o la familia no me apoyan lo suficiente en mis esfuerzos por cuidarme (p. ej., planean actividades que entran en conflicto con mi horario, me animan a comer los alimentos «inadecuados»).	1	2	3	4	5	6
10. Sentir que la diabetes controla mi vida.	1	2	3	4	5	6
11. Sentir que mi médico no se toma mis preocupaciones lo suficientemente en serio.	1	2	3	4	5	6
12. Sentir que no estoy siguiendo una dieta correcta de manera lo suficientemente estricta.	1	2	3	4	5	6
13. Sentir que los amigos o la familia no aprecian lo difícil que puede ser vivir con diabetes.	1	2	3	4	5	6
14. Sentirme abrumado/a por las exigencias de vivir con diabetes.	1	2	3	4	5	6
15. Sentir que no tengo un médico al que pueda visitar con la regularidad suficiente en relación con mi diabetes.	1	2	3	4	5	6
16. No sentirme motivado/a para continuar manejando mi diabetes.	1	2	3	4	5	6
17. Sentir que los amigos o la familia no me prestan el apoyo emocional que me gustaría que me prestaran.	1	2	3	4	5	6

Diabetes Empowerment Scale-Short Form (DES-SF)
Versión en español.

En general creo que yo:	Muy de acuerdo	De acuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	En desacuerdo	Muy en desacuerdo
1. conozco con qué partes del cuidado de mi diabetes estoy insatisfecha(o).					
2. soy capaz de convertir mis metas en un plan de acción práctico y concreto.					
3. puedo intentar hacer diferentes cosas para superar las barreras enfrente para lograr mis metas.					
4. Puedo decir como me estoy sintiendo viviendo con la diabetes					
5. conozco maneras positivas que uso para enfrentar el estrés que me causa la diabetes					
6. . conozco en donde puedo encontrar apoyo para vivir y cuidar de mi diabetes					
7. conozco lo que me ayuda a permanecer motivado para cuidar de mi diabetes					
8. . me conozco lo suficiente como persona como para tomar las decisiones que me convienen para el cuidado de mi diabetes					

Muchas Gracias por reponder el cuestionario

○ **Cuestionario de Regulación Emocional (ERQ; Cabello, Salguero, Fernández-Berrocal & Gross, 2013; versión original de Gross y John, 2003).**

INSTRUCCIONES:

A continuación nos gustaría que contestase a unas preguntas sobre su vida emocional, en concreto, sobre cómo controla sus emociones. Estamos interesados en dos aspectos. El primero es su experiencia emocional o lo que siente internamente. El segundo es su expresión emocional o cómo muestra sus emociones a través de las palabras, los gestos y los comportamientos. Aunque algunas de las cuestiones pueden parecer similares a otras, éstas difieren de forma importante. Por favor, utiliza la siguiente escala de respuesta para cada ítem.

1	2	3	4	5	6	7
Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ligeramente en desacuerdo	Ni acuerdo ni en desacuerdo	Ligeramente de acuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo

1.	Cuando quiero incrementar mis emociones positivas (p.ej. alegría, diversión), cambio el tema sobre el que estoy pensando.	1	2	3	4	5	6	7
2.	Guardo mis emociones para mí mismo.	1	2	3	4	5	6	7
3.	Cuando quiero reducir mis emociones negativas (p.ej. tristeza, enfado), cambio el tema sobre el que estoy pensando.	1	2	3	4	5	6	7
4.	Cuando estoy sintiendo emociones positivas, tengo cuidado de no expresarlas.	1	2	3	4	5	6	7
5.	Cuando me enfrento a una situación estresante, intento pensar en ella de un modo que me ayude a mantener la calma.	1	2	3	4	5	6	7
6.	Controlo mis emociones no expresándolas.	1	2	3	4	5	6	7
7.	Cuando quiero incrementar mis emociones positivas, cambio mi manera de pensar sobre la situación.	1	2	3	4	5	6	7
8.	Controlo mis emociones cambiando mi forma de pensar sobre la situación en la que me encuentro.	1	2	3	4	5	6	7
9.	Cuando estoy sintiendo emociones negativas, me aseguro de no expresarlas.	1	2	3	4	5	6	7
10.	Cuando quiero reducir mis emociones negativa, cambio mi manera de pensar sobre la situación.	1	2	3	4	5	6	7

Escala Multidimensional de Apoyo Social Percibido (MSPSS)

Indique en qué medida está de acuerdo con cada afirmación marcando un número del 1 al 7, donde 1 significa 'Muy en desacuerdo' y 7 significa 'Muy de acuerdo'.

Ítem	Enunciado	1	2	3	4	5	6	7
1	Hay una persona especial que está cerca mío cuando la necesito.							
2	Hay una persona especial con quien puedo compartir alegrías y tristezas.							
3	Mi familia realmente trata de ayudarme.							
4	Recibo la ayuda emocional y apoyo que necesito de mi familia.							
5	Tengo una persona especial que es una verdadera fuente de consuelo para mí.							
6	Mis amigos/as realmente tratan de ayudarme.							
7	Puedo contar con mis amigos/as cuando las cosas van mal.							
8	Puedo hablar con mi familia de mis problemas.							
9	Tengo amigos/as con los que puedo compartir alegrías y tristezas.							
10	Hay una persona especial en mi vida a quien le importan mis sentimientos.							
11	Mi familia está dispuesta a ayudarme a tomar decisiones.							
12	Puedo hablar con mis amigos/as de mis problemas.							

Interpretación: La escala evalúa tres dimensiones del apoyo social percibido: Familia (ítems 3, 4, 8, 11), Amigos (ítems 6, 7, 9, 12) y Persona significativa (ítems 1, 2, 5, 10). La puntuación total se obtiene sumando los valores de los 12 ítems (rango 12–84).

Anexo 2. Versión española del *Summary of Diabetes Self-Care Activities measure* (SDSCA-Sp)

RESUMEN DE SU AUTOCUIDADO DE LA DIABETES

Las cuestiones de abajo preguntan sobre sus actividades para el autocuidado de su diabetes durante los últimos 7 días. Si usted estuvo enfermo/a en los últimos 7 días, por favor piense en otros 7 días en los que no estuviese enfermo. Rodee con un círculo el número que corresponde con su respuesta.

Dieta

1. Durante LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿cuántos días ha seguido una alimentación saludable?

0 1 2 3 4 5 6 7

2. ¿Durante el último mes, cuantos DÍAS A LA SEMANA ha seguido una dieta saludable?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Durante LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿Cuántos días ha comido cinco o más porciones/raciones de frutas y vegetales?

0 1 2 3 4 5 6 7

Ejercicio

4. DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿cuántos días ha realizado usted por lo menos 30 minutos de actividad física? (Minutos totales de actividad que incluye caminar)

0 1 2 3 4 5 6 7

5. DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿cuántos días ha realizado una sesión específica de ejercicios (tales como natación, caminata, o ciclismo) aparte de lo que hace usted en su casa o como parte de su trabajo?

0 1 2 3 4 5 6 7

Análisis de Sangre

6. DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿cuántos días se ha realizado análisis de azúcar en sangre?

0 1 2 3 4 5 6 7

7. DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS ¿cuántos días se ha realizado los análisis de azúcar en sangre en el número de veces que le han sido recomendado por los profesionales sanitarios?

0 1 2 3 4 5 6 7



WHO (Five) Well Being Index (1998 version) OMS (cinco) Índice de Bienestar (versión 1998)

Por favor, indique para cada una de las cinco afirmaciones cual define mejor como se ha sentido usted durante la últimas dos semanas. Observe que cifras mayores significan mayor bienestar.
Ejemplo: Si se ha sentido **alegre y de buen humor más de la mitad del tiempo durante las últimas dos semanas**, marque una cruz en el recuadro con el número 3 en la esquina superior derecha.

<i>Durante las últimas dos semanas:</i>	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Más de la mitad del tiempo	Menos de la mitad del tiempo	De vez en cuando	Nunca
1. Me he sentido alegre y de buen humor	5	4	3	2	1	0
2. Me he sentido tranquilo y relajado	5	4	3	2	1	0
3. Me he sentido activo y enérgico	5	4	3	2	1	0
4. Me he despertado fresco y descansado	5	4	3	2	1	0
5. Mi vida cotidiana ha estado llena de cosas que me interesan	5	4	3	2	1	0

Instrucciones de puntuación.

Para calcular la puntuación, sume las cifras en la esquina superior derecha de los recuadros que usted marcó y multiplique la suma por cuatro.

Usted habrá obtenido una puntuación entre 0 y 100. Mayor puntuación significa mayor bienestar.

Interpretación:

Se recomienda administrar "The Major Depression (ICD-10) Inventory" si la primera puntuación calculada es menor que 13 o si las respuestas del paciente oscilan entre 0 y 1 en cualquiera de las afirmaciones citadas. Una puntuación menor que 13 indica bajo bienestar y es un indicador para la aplicación del test de depresión (ICD-10).

Cambios en el monitoreo:

Para poder monitorear posibles cambios en el bienestar se usa la puntuación porcentual. Una diferencia de 10% indica un cambio significativo (ref. John Ware, 1996).

Appendix VII



**Banco de instrumentos
y metodologías en Salud Mental**

www.cibersam.es/bancoinstrumentos

www.cibersam.es

cibersam

Centro de Investigación Biomédica En Red
de **Salud Mental**

BSI

(Derogatis and Melisaratos, 1983; adaptado por Ruipérez et al., 2001)

Nombre.....Código.....

Edad.....años Género: Mujer..... Hombre.....

Entrevistador.....

Fecha.....

Instrucciones: A continuación encontrará una lista de problemas que en ocasiones nos pueden ocurrir. Por favor, lea cada uno de ellos detenidamente y marque con una cruz la casilla que mejor describa AQUELLAS SITUACIONES QUE LE HAN MOLESTADO EN LOS ÚLTIMOS 30 DÍAS, INCUYENDO EL DÍA DE HOY. Elija sólo una respuesta en cada uno de los problemas descritos y no deje ninguno por responder. Si después de responder usted cambia de opinión, tache su primera elección y elija otra.

LEA el ejemplo siguiente antes de comenzar y si tiene alguna duda, pregúntenos antes de iniciar el cuestionario.

EJEMPLO:

Cuanto le han molestado:	Nada	Un poco	Moderadamente	Bastante	Mucho
0. Dolores corporales					

	Nada	Un poco	Moderadamente	Bastante	Mucho
1. Nerviosismo o temblor interno					
2. Debilidad o mareos					
3. La idea de que alguien puede controlar sus pensamientos					
4. Sentimientos de que otros tienen la culpa de la mayoría de sus problemas					
5. Dificultad para recordar cosas					
6. Sentirse fácilmente molesto o irritable					
8. Sentirse temeroso en los espacios abiertos					
10. Sentimiento de que no se puede confiar en la gente					
11. Susto súbito sin razón					
12. Explosión de cólera que no puede controlar					
13. Sentimientos de soledad aunque se encuentre con otras personas					
14. Sensación de bloqueo para hacer cosas					
15. Sentimientos de soledad					
16. Sentimientos de tristeza					
17. Sensación de desinterés por las cosas					
18. Sentimientos de miedo					
19. Sus sentimientos se pueden herir fácilmente					
20. Sentimientos de que la gente no es amable ni disfruta con usted					
21. Sentimientos de inferioridad					
22. Náuseas o trastornos estomacales					
23. Sentimientos de que otros le observan o comentan sobre usted.					

	Nada	Un poco	Moderadamente	Bastante	Mucho
24. Tener que verificar una y otra vez las cosas que hace					
25. Dificultades para tomar decisiones					
26. Temor a viajar en autobús, metro o trenes					
27. Dificultad para respirar					
28. Episodios de frío o calor					
29. Evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le asustan					
30. La mente se le queda en blanco					
31. Adormecimiento o calambres					
32. La idea de que usted debe ser castigado por sus pecados					
33. Sentimientos de desesperanza sobre el futuro					
34. Dificultades de concentración					
35. Sensación de debilidad en partes de su cuerpo					
36. Sentimientos de tensión o agarrotamiento					
37. Impulsos por pegar, herir o hacer daño a alguien					
38. Impulsos por romper o destruir cosas					
39. Sentimientos de timidez o vergüenza					
40. Sensación de inquietud en lugares con mucha gente					
41. Dificultad de sentirse cercano a otras personas					
42. Crisis de temor o pánico					
43. Meterse en querellas frecuentemente					
44. Sentirse nervioso cuando está solo					
45. Los demás no le dan suficiente crédito por sus logros					
46. Dificultad para estar quieto					
47. Sentimientos de devaluación					
48. Sensación de que la gente se aprovechará de usted, si les deja					

Cuestionario sobre la salud del paciente-9 (PHQ-9)

Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

For office coding: 0 + + + +

= Total Score

Si marcó *cualquiera* de los problemas, ¿qué tanta *dificultad* le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido
difícil
☐

Un poco
difícil
☐

Muy
difícil
☐

Extremadamente
difícil
☐

PHQ-9 Scores and Proposed Treatment Actions*

Score	Severity	Proposed Treatment Actions
0-4	None-minimal	None
5-9	Mild	Watchful waiting; repeat PHQ-9 at follow-up
10-14	Moderate	Treatment plan, considering counseling, follow-up and/or pharmacotherapy
15-19	Moderately Severe	Active treatment with pharmacotherapy and/or psychotherapy
20-27	Severe	Immediate initiation of pharmacotherapy and, if severe impairment or poor response to therapy, expedited referral to a mental health specialist for psychotherapy and/or collaborative management

* From Kroenke K, Spitzer RL, Psychiatric Annals 2002;32:509-521

Appendix VIII

Montreal Cognitive Assessment [Evaluación Cognitiva Montreal] (MoCA) Versión 8.1

Instrucciones para la administración y puntuación de los resultados

La Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal cognitive assessment / MoCA) ha sido concebida para evaluar las disfunciones cognitivas leves. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. Cualquier persona que comprenda y siga sus instrucciones puede administrar el MoCA, si bien únicamente un profesional de la salud especialista en el ámbito cognitivo podrá interpretar sus resultados. El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. La puntuación máxima es de 30; una puntuación igual o superior a 26 se considera normal.

Todas las instrucciones pueden repetirse una vez.

1. Alternancia conceptual:

Administración. El examinador da las instrucciones siguientes: *“Me gustaría que dibujara una línea alternando entre cifras y letras, respetando el orden numérico y el orden alfabético. Comience aquí (señale el 1) y dibuje una línea desde el 1 hacia la letra A y, a continuación, de la A hacia el 2 y así sucesivamente. Termine aquí (señale la E)”*.

Puntuación. Se asigna un punto si el paciente realiza la siguiente secuencia: 1 – A – 2 – B – 3 – C – 4 – D – 5 – E, sin que ninguna línea se cruce. Si la persona no se autocorrigió inmediatamente después de cometer un error, es decir, no lo corrigió antes de pasar a la parte del cubo, la puntuación debe ser 0. No se asignará ningún punto si la persona dibujó una línea conectando el final (E) con el principio (1).

2. Capacidades visuoespaciales (Cubo):

Administración. El examinador da las instrucciones siguientes, señalando el cubo: *“Me gustaría que copiara este dibujo de la manera más precisa posible”*.

Puntuación. Se asigna un punto si se realiza el dibujo correctamente.

- El dibujo debe ser tridimensional.
- Todas las líneas están presentes.
- Sin espacios o con poco espacio entre las líneas.
- No se añaden líneas.
- Las líneas son relativamente paralelas y aproximadamente de la misma longitud (los prismas rectangulares son aceptables)
- Debe mantenerse la orientación espacial del cubo.

No se asigna ningún punto si no se han cumplido todos los criterios anteriores.

3. Capacidades visuoespaciales (Reloj):

Administración. El examinador debe asegurarse de que la persona no mira el reloj mientras realiza la tarea y de que no hay ningún reloj a la vista. El examinador señala el espacio adecuado y da las instrucciones siguientes: *“Dibuje un reloj. Incluya todos los números y dibújelo señalando las 11 y 10 minutos”*.

Puntuación. Se asigna un punto por cada uno de los tres criterios siguientes:

- Contorno (1 pt.): Debe dibujar el contorno del reloj, ya sea un círculo o un cuadrado,

solo se aceptarán leves deformaciones, por ejemplo, alguna imperfección al cerrar el círculo. Si los números están dispuestos en círculo pero no se ha dibujado el contorno, este se considerará incorrecto.

- **Números (1 pt.):** Todos los números deben estar presentes, sin añadir ninguno; Los números deben seguir el orden correcto, estar bien colocados y situados aproximadamente en su cuadrante del reloj. Se aceptarán los números romanos. Los números deben estar dispuestos en círculo, aunque el contorno sea cuadrado. Todos los números deben estar situados dentro o fuera del contorno del reloj. Si la persona sitúa algunos números dentro del contorno del reloj y algunos fuera del contorno, no se le asignará ningún punto por Números.

- **Agujas (1 pt.):** Las dos agujas deben indicar la hora correcta. La aguja de las horas debe ser claramente más corta que la de los minutos. Las agujas deben estar centradas dentro de la esfera del reloj y su punto de unión debe estar cerca del centro del reloj.

4. Identificación:

Administración. El examinador señala cada dibujo, empezando por la izquierda, y dice: "Dígame el nombre de este animal".

Puntuación. Se asigna un punto por cada una de las siguientes respuestas: (1) león (2) rinoceronte (3) camello o dromedario.

5. Memoria:

Administración. El examinador lee una lista de cinco palabras a un ritmo de una palabra por segundo, tras dar las siguientes instrucciones: "*Esta es una prueba de memoria. Le voy a leer una lista de palabras que debe recordar. Escuche con atención. Cuando acabe, dígame todas las palabras que pueda recordar. No importa el orden en el que me las diga*". El examinador deberá marcar con una cruz, en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita en este primer intento. El examinador no debe corregir al paciente si este recuerda mal una palabra o dice una palabra que se parece a la correcta. Cuando el paciente diga que ya ha terminado (se haya acordado de todas las palabras) o cuando no pueda acordarse de más palabras, el examinador volverá a leer la lista de palabras tras dar las instrucciones siguientes: "*Ahora le voy a leer la misma lista de palabras una vez más. Intente acordarse del mayor número posible de palabras, incluyendo las que repitió en la primera ronda*". El examinador marca con una cruz, en el espacio reservado a dicho efecto, todas las palabras que el paciente repita en el segundo intento. Al final del segundo intento, el examinador informará al paciente de que debe recordar estas palabras diciendo: "*Le volveré a preguntar estas palabras al final de la prueba*".

Puntuación. En los intentos 1 y 2 no se darán puntos.

6. Atención:

Administración de Serie de números hacia delante. El examinador dará las siguientes instrucciones: "*Le voy a leer una serie de números y, cuando haya terminado, deberá repetirlos en el mismo orden en el que yo los he dicho*". El examinador lee una secuencia de cinco números a un ritmo de uno por segundo.

Administración de Serie de números hacia atrás. El examinador dará las siguientes instrucciones: "*Le voy a leer otra serie de números y, cuando haya terminado, deberá repetirlos hacia atrás*". El examinador leerá la secuencia de tres números a un ritmo de

uno por segundo. Si el paciente repite la secuencia hacia delante, el examinador no podrá pedirle en ese mismo momento que repita la secuencia hacia atrás.

Puntuación. Se asigna un punto por cada una de las secuencias repetidas correctamente (nota: el orden exacto de la secuencia numérica inversa es 2-4-7).

Vigilancia y administración. El examinador leerá una serie de letras a un ritmo de una por segundo, tras dar las instrucciones siguientes: “*Voy a leerle una serie de letras. Cada vez que diga la letra ‘A’, dé un golpecito con la mano. Cuando diga una letra que no sea la A, no dé ningún golpecito*”.

Puntuación. Se asigna un punto si no se comete ningún error o solo se comete uno (por ejemplo, la persona da el golpecito con una letra equivocada o no da el golpecito con la letra ‘A’).

Serie del 7, administración. El examinador dará las instrucciones siguientes: “*Ahora me gustaría que restara 7 de 100 y que continuara restando 7 a la cifra de su respuesta anterior hasta que le pida que pare*”. El paciente debe realizar un cálculo mental y, por lo tanto, no puede recurrir a contar con los dedos o con un lápiz y papel para realizar esta actividad. El examinador no podrá repetir las respuestas del paciente. Si el paciente pregunta cuál ha sido su última respuesta o qué número debe restar de su respuesta, el examinador responderá repitiendo las instrucciones si no lo ha hecho ya.

Puntuación. Esta prueba obtiene tres puntos en total. No dé ningún punto (0) por las restas incorrectas, dé 1 punto por una resta correcta, 2 puntos por dos o tres restas correctas y 3 puntos si el paciente hace cuatro o cinco restas correctas. Cada resta se evaluará separadamente, es decir, si el paciente responde con un número incorrecto pero resta 7 de dicho número, se contará como una resta correcta. Por ejemplo, el paciente puede contar “92 - 85 - 78 - 71 - 64”. “92” es incorrecto, pero todos los resultados de las restas siguientes son correctos. Esto cuenta como un error y la tarea debería puntuarse con un 3.

7. Repetición de frases:

Administración. El examinador dará las instrucciones siguientes: “*Ahora le voy a leer una frase. Repítala exactamente cuando yo termine* [pausa]: ***Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy***”. Después de la respuesta, diga: “*Ahora voy a leerle otra frase. Repítala exactamente cuando yo termine* [pausa]: ***El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación***”.

Puntuación. Se asigna un punto por cada frase repetida correctamente. La repetición debe ser exacta. Se debe prestar atención a los errores de omisión (p.ej., olvidar “solo”), sustitución/adición (p.ej., sustituir “solo” por “siempre”), errores gramaticales/plurales incorrectos (p.ej. “se esconde” por “se escondía”), etc.

8. Fluidez verbal:

Administración. El examinador dará las instrucciones siguientes: “*Ahora, diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra F. Le pediré que pare al minuto. No se permiten nombres, números y las formas conjugadas de un verbo. ¿Está preparado?* [Pausa] [Tiempo 60 seg.] *Pare*”. Si el paciente nombra dos palabras seguidas que empiezan con otra letra del abecedario, deberá repetirle la letra correcta si aún no le ha repetido las instrucciones.

Puntuación. Se asigna un punto si el paciente dice 11 palabras o más en un minuto. El examinador anotará las respuestas del paciente en el margen o en el reverso de la hoja del test.

9. **Abstracción:**

Administración. El examinador pedirá al paciente que le explique qué tienen en común cada pareja de palabras, ilustrándolo con el ejemplo siguiente: *“Le diré dos palabras y me gustaría que usted me dijera a qué categoría pertenecen [pausa]: una naranja y un plátano”*. Si el paciente da la respuesta correcta, el examinador deberá decir: *“Sí, las dos pertenecen a esta categoría de frutas”*. Si el paciente responde de una manera concreta, el examinador deberá ofrecerle una pista adicional: *“Dígame otra categoría a la que también puedan pertenecer estas cosas”*. Si el paciente no da la respuesta correcta (frutas), el examinador deberá decir: *“Sí y las dos pertenecen también a la categoría de frutas”*. No dé otras instrucciones o explicaciones.

Tras el primer intento de prueba, el examinador deberá decir: *“Ahora, un tren y una bicicleta”*. Tras la respuesta, el examinador administrará el segundo intento diciendo: *“Ahora, una regla y un reloj”*. Podrá ofrecerse una pista (una sola para todo el apartado de abstracción) si no se ha dado ninguna en el primer ejemplo.

Puntuación. Solo se puntuarán los dos últimos pares. Se asigna un punto por cada par correcto. Se aceptan las siguientes respuestas:

- tren/bicicleta = medios de transporte, medios de locomoción, para viajar
- regla/reloj = instrumentos de medición, para medir

Las siguientes respuestas **no** son aceptables:

- tren/bicicleta = tienen ruedas
- regla/reloj = tienen números

10. **Recuerdo diferido**

Administración. El examinador dará las siguientes instrucciones: *“Antes le he leído una serie de palabras y le he pedido que las recordase. Dígame ahora todas las palabras de las que se acuerde”*. El examinador marca con una cruz las palabras que el paciente recuerde sin necesidad de pistas en el espacio reservado a dicho efecto.

Puntuación. Se asigna un punto por cada una de las palabras recordadas espontáneamente, sin pistas.

Puntuación de la escala de memoria (Memory Index Score, MIS):

Administración. Tras la prueba de recuerdo diferido, el examinador dará una pista de la categoría (semántica) correspondiente a cada palabra que el paciente no haya recordado. Ejemplo: *“Le daré algunas pistas para ver si le ayudan a recordar las palabras. La primera palabra era una parte del cuerpo”*. Si el paciente no puede recordar la palabra con ayuda de la pista sobre la categoría, el examinador deberá proporcionar una pista de elección múltiple. Ejemplo: *“¿Cuál de estas palabras cree usted que era NARIZ, ROSTRO o MANO?”* Se sugerirán de esta forma todas las palabras no recordadas. El examinador identificará las palabras que el paciente haya podido recordar con ayuda de una pista (de categoría o elección múltiple) marcando una cruz en el espacio apropiado. Las pistas para cada una de las palabras son las siguientes:

Palabra correcta	Pista de categoría	Elección múltiple
ROSTRO	parte del cuerpo	nariz, rostro, mano (hombro, pierna)
SEDA	tipo de tela	tela vaquera, seda, algodón (nylon, terciopelo)
TEMPLO	tipo de edificio	templo, escuela, hospital (biblioteca, tienda)
CLAVEL	tipo de flor	rosa, clavel, tulipán (azucena, margarita)
ROJO	color	rojo, azul, verde (amarillo, morado)

* Las palabras entre paréntesis se usarán si el paciente menciona una o dos de las respuestas de elección múltiple cuando se le dé la pista de la categoría.

Puntuación. Para determinar el MIS (que es una subpuntuación), el examinador asignará puntos según el tipo de recuerdo (véase tabla más abajo). El uso de las pistas proporciona información clínica sobre la naturaleza de los déficits de memoria. Cuando se trata de déficits de memoria a causa de un recuerdo fallido, el rendimiento puede mejorarse gracias a las pistas. Cuando se trata de déficits de memoria a causa de fallos de codificación, las pistas no mejoran el rendimiento.

Puntuación MIS				Total
Número de palabras recordadas espontáneamente	...	multiplicado por	3	...
Número de palabras recordadas con una pista de la categoría	...	multiplicado por	2	...
Número de palabras recordadas con pistas de elección múltiple	...	multiplicado por	1	...
Total MIS (sumar todos los puntos)				---/15

11. **Orientación:**

Administración. El examinador dará las siguientes instrucciones: “*Dígame en qué fecha estamos hoy*”. Si el paciente ofrece una respuesta incompleta, el examinador le apuntará de forma oportuna diciendo: “*Dígame [el año, el mes, la fecha exacta y el día de la semana]*”. A continuación, el examinador dirá: “*Ahora, dígame cómo se llama este lugar y en qué localidad nos encontramos*”.

Puntuación. Se asigna un punto por cada una de las respuestas correctas. La fecha y el lugar (nombre del hospital, clínica, consulta) deben ser exactos. No se asignará ningún punto si el paciente se equivoca por un día en el día del mes y de la semana.

PUNTUACIÓN TOTAL. Sume todos los puntos obtenidos en el margen derecho de la hoja. Añada un punto si el paciente tiene 12 años o menos de estudios, hasta un máximo de 30 puntos. Una puntuación igual o superior a 26 se considera normal.

Por favor, consulte la web del MoCA www.mocatest.org para más información sobre el MoCA.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA®) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

Versión 8.1 Spanis(Spain)

Nombre:

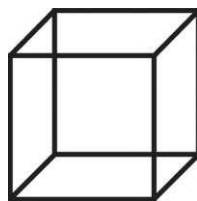
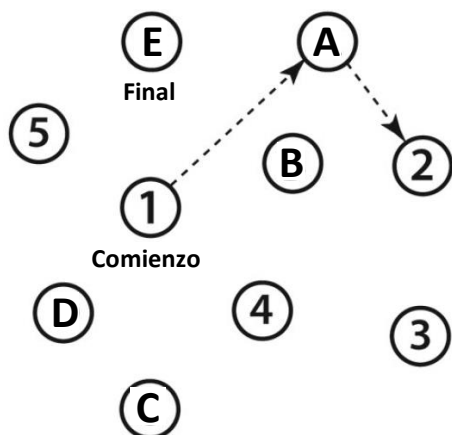
Nivel de estudios:

Sexo:

Fecha de nacimiento:

FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA



Copiar el cubo

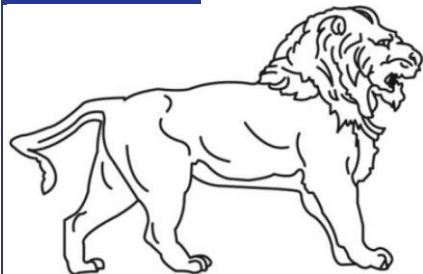
Dibujar un RELOJ (Once y diez)
(3 puntos)

PUNTOS

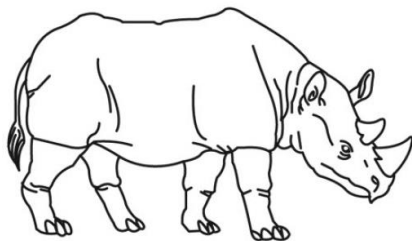
[] [] []
Contorno Números Agujas

___/5

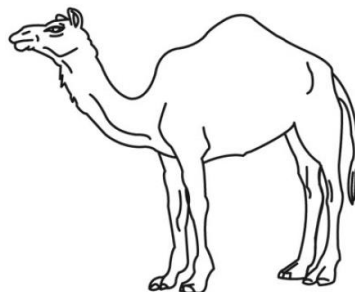
IDENTIFICACIÓN



[]



[]



[]

___/3

MEMORIA

Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuerdeselas 5 minutos más tarde.

	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO
1 ^{er} INTENTO					
2 ^o INTENTO					

NINGÚN PUNTO

ATENCIÓN

Lea la serie de números (1 número/seg.)

El paciente debe repetirlos en el mismo orden.

[] 2 1 8 5 4

El paciente debe repetirlos en orden inverso.

[] 7 4 2

___/2

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.

[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

___/1

Restar de 7 en 7 empezando desde 100.

[] 93

[] 86

[] 79

[] 72

[] 65

4 o 5 restas correctas: 3 puntos, 2 o 3 restas correctas: 2 puntos, 1 resta correcta: 1 punto, 0 restas correctas: 0 puntos

___/3

LENGUAJE

Repetir: Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy. []

El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación. []

___/2

Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto. [] ____ (N ≥ 11 palabras)

___/1

ABSTRACCIÓN

Semejanza entre p. ej. plátano-naranja = fruta

[] tren-bicicleta

[] reloj-regla

___/2

RECUERDO DIFERIDO

(MIS)	Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
X3		[]	[]	[]	[]	[]	
X2	Pista de categoría						
X1	Pista de elección múltiple						

MIS = ____ / 15

___/5

ORIENTACIÓN

[] Fecha

[] Mes

[] Año

[] Día de la semana

[] Lugar

[] Localidad

___/6

© Z. Nasreddine MD

www.mocatest.org

MIS: /15

(Normal ≥ 26/30)

Administrado por: _____

Se requiere formación y certificado para garantizar la exactitud.

Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

TOTAL

___/30

Trail Making Test (TMT) - Spanish Version

El "Trail Making Test" consta de dos partes, A y B. El participante necesitará un lápiz para realizar cada parte. El examinador empieza a contar el tiempo de ejecución de la parte A y de la parte B tan pronto como se hayan dado las instrucciones y se le haya indicado al participante que puede comenzar. No deje de contar el tiempo hasta que el participante complete cada parte o alcance el tiempo máximo permitido para la finalización del test.

Administración de la Parte A:

Práctica de la Trails A

Indique al participante: **"En esta página hay varios números (coloque la plantilla de práctica A boca arriba delante del participante y señale los números en el recuadro de práctica). Comience en el número 1 (señálelo) y dibuje una línea del 1 al 2 (señalando), del 2 al 3 (señalando), del 3 al 4 y así sucesivamente, en orden, hasta llegar al final (señalando el círculo marcado como "Fin"). Comience aquí (señale el número 1) y dibuje la línea tan rápido como pueda. ¡Listo! ¡Ya!"**

Trails Test Parte A

Una vez finalizada la práctica y una vez que el examinador está seguro de que el participante entiende la tarea, se da la vuelta al papel para ver la Parte A. Indique: **"En esta página hay números del 1 al 25. Debe hacer lo mismo que ha hecho antes. Comience en el número 1 (señálelo) y dibuje una línea del 1 al 2 (señalando), del 2 al 3 (señalando), del 3 al 4 y así sucesivamente, en orden, hasta llegar al final (señalando el círculo marcado como "Fin"). Recuerde que debe hacerlo lo más rápido que pueda. ¡Listo! ¡Ya!"**

Errores: Cuando el paciente comete un error, el examinador debería llamar la atención del participante sobre dicho error y decir: "No, ¿a dónde quiere ir desde aquí?" Y debe señalar el número anterior. El examinador no detiene el tiempo cuando se cometen errores. La parte A se puede suspender a los 100 segundos.

Administración de la Parte B:

Práctica de la Trails B

Indique al participante: **"En esta página hay algunos números y letras. (Coloque la plantilla de práctica B frente al participante y señale el recuadro de práctica). Comience en el 1 (señálelo) y dibuje una línea del 1 a la A (señalando) de la A al 2 (señalando), del 2 a la B (señalando), de la B al 3 (señalando), del 3 a la C y así sucesivamente en orden hasta llegar al final (señálelo). Recuerde, primero hay un número y luego una letra, luego un número y a continuación una letra, y así sucesivamente. Recuerde que debe hacerlo lo más rápido que pueda. (Si el participante aún parece un poco confundido, vuelva a decir Recuerde: número-letra, número-letra). Comience aquí (Señale el 1). ¡Listo! ¡Ya!"**

Trails Test Parte B

Después de que el examinador esté razonablemente seguro de que se han realizado todos los esfuerzos posibles para ayudar al participante a entender cómo realizar la Parte B, indique **"En la página hay números y letras. Conéctelos de la misma manera. Comience aquí (señale el 1) y dibuje una línea del 1 a la A (señalando cada número y letra a medida que explica las instrucciones), de la A al 2, del 2 a la B, de la B al 3, del 3 a la C y así sucesivamente en orden hasta llegar al final (señale el punto marcado como "fin"). Recuerde, primero hay un número y luego una letra, luego un número y a continuación una letra, y así sucesivamente. No se salte ningún punto, vaya de un círculo al siguiente en el orden correcto. Recuerde que debe hacerlo lo más rápido que pueda. Comience aquí (señálelo). ¡Listo, ya!"** La Parte B se puede suspender a los 300 segundos.

Cuando se comete un error, el examinador dice: "No", y señala el círculo anterior y pregunta dónde irían desde allí, de la misma manera como se indica en la Parte A.

Si el paciente no responde correctamente, el examinador vuelve a preguntar: **"¿Qué es lo que vendría ahora: un número o una letra?" Si el participante responde correctamente, a continuación, el examinador le pregunta: "¿Qué número (o letra)?"** Si el participante también responde correctamente a esta pregunta, la prueba continúa. Si, por el contrario, el participante responde incorrectamente, el examinador dice "No", y luego hace la pregunta de nuevo. Una vez que el participante contesta correctamente a la primera cuestión, el examinador sigue preguntando, **"¿Qué número o letra?"** El participante debe averiguar a qué círculo debe ir antes de seguir.

El examinador no detiene el tiempo cuando se cometen errores. Por lo tanto, los errores se deben abordar rápidamente para no añadir tiempo adicional al resultado del participante.

Puntuación: La duración de la ejecución en segundos se debe registrar por separado para las partes A y B. La puntuación máxima para la parte A es de 100" y 101" indica que la prueba no se ha superado. La puntuación máxima para la parte B es de 300 segundos y 301" indica que la prueba no se ha superado.

Trail Making Test Partes A y B

Mano utilizada
(marque una):

☐

Dominante

☐

No Dominante

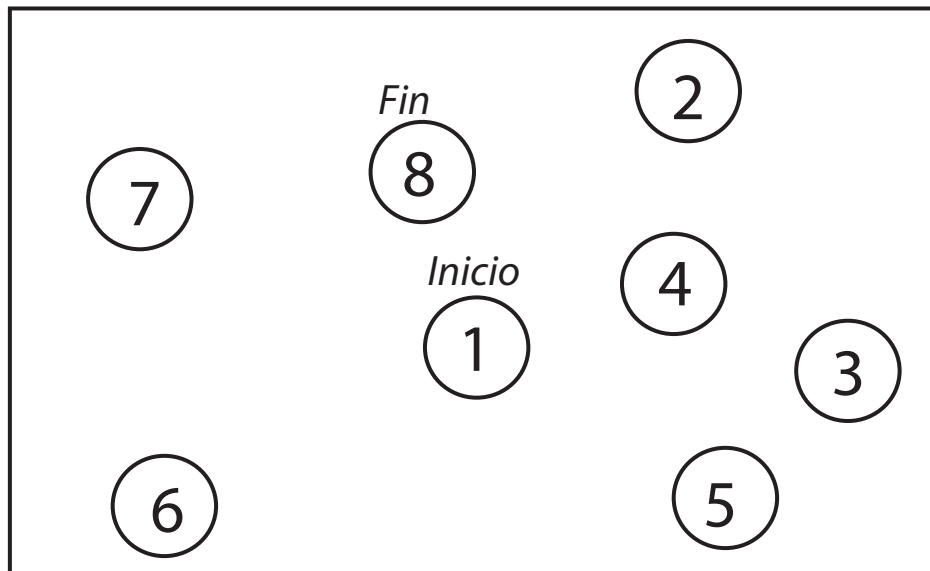
Trail Making Test Parte A- Tiempo de ejecución: _____ segundos

Trail Making Test Parte B- Tiempo de ejecución: _____ segundos

Trail Making Test

Parte A

PRÁCTICA



15

17

21

20

19

16

18

5

4

22

13

6

Begin

1

24

14

7

2

8

10

3

9

Eind

25

11

23

12

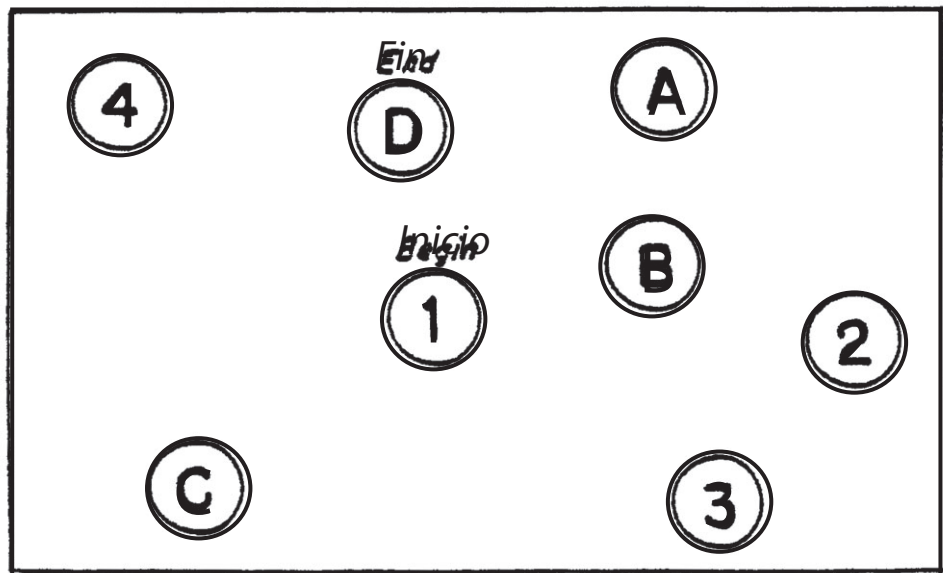
Trail Making Test

TRAIL MAKING

Parte B

Part B

PRÁCTICA
SAMPLE



End

13

8

9

B

4

I

D

10

3

7

Begin

1

H

5

12

C

G

A

J

2

6

L

F

E

K

11

Trail Making Test (TMT)

<i>Trail Making Test Parte A</i>	
<i>Tiempo (segundos)</i>	
<i>Número de errores</i>	

<i>Trail Making Test Parte B</i>	
<i>Tiempo (segundos)</i>	
<i>Número de errores</i>	

Test de Símbolos y Dígitos

Aaron Smith, Ph.D.
University of Michigan

Symbol Digit Modalities Test

Nombre	Sexo
Edad	Fecha de nacimiento
Escuela	
Grado	
Mano usada (encierre en un círculo)	Derecha Izquierda
Fecha	

Puntuación
Escrita =

Puntuación
Oral =

CLAVE

(	÷	┌	┐	└	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

STROOP

Test de Colores y Palabras

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha: _____

PARA USO DEL PROFESIONAL

	PD	PT
P		
C		
PC		
$\frac{P \times C}{P + C} = PC'$		
$PC - PC' = \text{INTERF.}$		

**NO ABRA EL CUADERNILLO
HASTA QUE SE LE INDIQUE**



ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

[illegible]

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE