



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

### **Prevención de la obesidad infantil desde etapas tempranas de la vida: una medida más efectiva que su tratamiento**

Prevention of childhood obesity from early stages of life: a more effective measure than its treatment

Autora

**Celia Marina Olivito**

Directora

**María Gloria Bueno Lozano**

Facultad de Medicina

Curso 2023/2024

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	2
<b>ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS</b> .....	3
<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1. A propósito de un caso</b> .....	7
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	9
2.1 Prevalencia de la obesidad infantil.....	9
2.2 Definición.....	10
2.3 Etiología.....	11
2.4 Fisiopatología .....	12
2.5 Tipos de tejido adiposo y su distribución.....	13
2.6 Períodos críticos de desarrollo de obesidad infantil .....	14
2.7 Tratamiento.....	15
2.8 Complicaciones .....	16
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	18
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	19
4.1 General.....	19
4.2 Específicos .....	19
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	20
5.1 Diseño .....	20
5.2 Estrategia de búsqueda .....	20
5.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	21
5.4 Conflicto de intereses .....	21
<b>6. RESULTADOS</b> .....	22
6.1 Influencia del estilo de vida durante la gestación .....	22
6.2 Relación entre la diabetes gestacional y la obesidad en la infancia .....	24
6.3 Influencia del tipo de lactancia y la introducción de la alimentación .....	26
6.4 Influencia de otros factores de riesgo durante la adolescencia .....	29
6.5 Factores genéticos y ambientales relacionados con la obesidad .....	32
6.6 Estilo de vida, alimentación saludable y actividad física para prevenir la obesidad.....	33
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	35
<b>8. Volviendo al caso inicial</b> .....	44
<b>10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES</b> .....	46
<b>11. CONCLUSIONES</b> .....	47
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	48

## ABREVIATURAS

- **AMP:** adenosín monofosfato
- **AMPK:** proteína quinasa activada por AMP
- **ANXA1:** Annexin 1
- **BCAA:** aminoácidos de cadena ramificada
- **CART:** transcrito relacionado con la cocaína
- **CCK:** colecistoquinina
- **DG:** diabetes gestacional
- **FHE:** leche de fórmula extensamente hidrolizada
- **FLV:** fórmula de leche de vaca
- **GC:** grupo control
- **GI:** grupo de intervención
- **GLP-1:** glucagón-like péptido 1
- **GLUT-4:** transportador de glucosa 4
- **GnRH:** hormona liberadora de gonadotropina
- **hENT1:** transportador de nucleósidos de equilibrio en humanos
- **ICC:** Índice Cintura-Cadera
- **IMC:** índice de masa corporal
- **KISS1:** kisspeptina
- **LEP:** gen de la Leptina
- **LEPR:** gen del receptor de la Leptina
- **LH:** hormona luteinizante
- **FSH:** hormona folículo estimulante
- **MC4R:** gen del receptor de melanocortina 4
- **NAFLD:** enfermedad de hígado graso no alcohólico
- **POMPC:** gen de la proopio-melanocortina
- **PPC:** pubertad precoz central
- **RGE:** reflujo gastroesofágico
- **RPTOR:** gen del componente regulador asociado a mTOR
- **SETD8:** gen de la enzima metiltransferasa
- **SLIT 3:** gen de la proteína Slit homolog 3
- **SNC:** sistema nervioso central
- **SOP:** síndrome de ovario poliquístico
- **SJL:** social jet lag
- **α-MSH:** hormona estimulante de melanocitos alfa

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

- **FIGURA 1:** evolución clínica del paciente
  - **FIGURA 2:** Prevalencia de la obesidad infantil en ESPAÑA, general (izquierda) y por sexos (derecha).
  - **FIGURA 3:** Prevalencia de la obesidad infantil por edad y recursos económicos (PI).
  - **FIGURA 4:** Prevalencia de obesidad infantil en el mundo.
  - **FIGURA 5:** Causas de la obesidad.
  - **FIGURA 6:** Comorbilidades y complicaciones a corto y largo plazo asociadas a la obesidad infantil
  - **FIGURA 7.** Historia natural del desarrollo de la obesidad en la infancia
  - **FIGURA 8.** Diferencias en la sensibilidad a la insulina y la secreción entre niños expuestos y no expuestos a diabetes gestacional.
  - **FIGURA 9.** % madres con sobrepeso y obesidad tras alimentación con leche materna vs fórmula a sus hijos.
  - **FIGURA 10.** % niños con sobrepeso y obesidad tras alimentación con leche materna vs fórmula.
- 
- **TABLA 1:** Definición de obesidad infantil según IMC-Percentil. *Fuente: Styne DM et al., 2017 (6)*
  - **TABLA 2:** Factores reguladores del apetito
  - **TABLA 3:** Períodos críticos en el desarrollo de obesidad infantil.
  - **TABLA 4:** Estrategia de búsqueda en *Pubmed*
  - **TABLA 5:** Estrategia de búsqueda en *Cochrane*
  - **TABLA 6.** Comparación estudios sobre influencia de la intervención en el estilo de vida de la mujer gestante
  - **TABLA 7.** Relación entre la ganancia de peso durante el embarazo con la obesidad infantil
  - **TABLA 8.** Estudios sobre la relación entre la diabetes gestacional y la obesidad en la infancia
  - **TABLA 9.** Comparación estudios sobre la influencia de la lactancia y la alimentación complementaria
  - **TABLA 10.** Artículos sobre factores que influyen en la obesidad en la adolescencia
  - **TABLA 11.** Relación entre la obesidad y la pubertad precoz
  - **TABLA 12.** Influencia de factores genéticos y ambientales

- **TABLA 13.** Estudios sobre la influencia del estilo de vida en la obesidad y salud cardiovascular
- **TABLA 14.** Ganancia de peso ideal durante el embarazo según el IMC materno previo

## RESUMEN

La obesidad infantil es un problema de salud pública que ha ido en aumento en los últimos años. En su etiopatogenia se asocian factores genéticos y ambientales, siendo el origen más frecuente el multifactorial. No solo contribuyen a su aparición una dieta poco saludable y la falta de ejercicio, sino que también puede influir el consumo de algunos fármacos, enfermedades endocrinas, la ganancia de peso durante el embarazo, la diabetes gestacional, el tipo de lactancia e incluso factores socioeconómicos. Además, existen tres períodos críticos para el desarrollo de obesidad pediátrica: los primeros 1.000 días de vida, el rebote adiposo precoz de los cuatro a los ocho años y la adolescencia. Conocer esta evidencia hace que se deban establecer las medidas preventivas oportunas.

*Objetivo:* Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad infantil y su prevención desde las primeras etapas de la vida.

*Resultados:* Se resalta la importancia de abordar la obesidad materna durante el embarazo y la necesidad de intervenciones para promover la alimentación saludable y la actividad física para que el incremento de peso materno sea el adecuado. La diabetes gestacional se asocia a cambios epigenéticos y riesgos metabólicos posteriores por lo que es crucial su correcto manejo para prevenirlos. Existe evidencia del beneficio de la lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes, así como la introducción de los alimentos complementarios en el momento adecuado y la promoción de hábitos de sueño saludables para la reducción del riesgo de obesidad. Por otra parte, se ha vinculado la obesidad infantil con la pubertad precoz en niñas, destacando el papel de la leptina. Por último, se conocen polimorfismos genéticos y déficits nutricionales como el de vitamina D que predisponen a esta patología.

*Conclusiones:* el control de peso de la gestante antes y durante la gestación, la promoción de la lactancia materna en poblaciones de riesgo y promover hábitos saludables desde etapas precoces de la vida puede contribuir a un mejor control de la prevalencia de la obesidad infantil.

**Palabras clave:** obesidad infantil, adolescente, gestación, diabetes gestacional, genética, índice de masa corporal

## ABSTRACT

Pediatric obesity is a public health problem that has been increasing in recent years. Its etiopathogenesis is associated with both genetic and environmental factors, with the most common origin being multifactorial. Not only does an unhealthy diet and lack of exercise contribute to its onset, but also the consumption of certain medications, endocrine disorders, gestation, gestational diabetes, breastfeeding, and even socioeconomic factors may influence it. Additionally, there are three critical periods for the development of pediatric obesity: the first 1.000 days, early adiposity rebound from four to eight years old, and adolescence. Therefore, based on this evidence, the establishment of appropriate preventive measures is needed.

*Objective:* to identify risk factors for the development of childhood obesity and its prevention from the earliest stages of life.

*Results:* the importance of addressing maternal obesity during pregnancy and the need for interventions to promote healthy eating and physical activity to ensure appropriate maternal weight gain are highlighted. Gestational diabetes is associated with epigenetic changes and subsequent metabolic risks, making its proper management crucial for prevention. There is evidence of the benefits of exclusive breastfeeding up to the sixth month, as well as introducing complementary feeding at the appropriate time and promoting healthy sleep habits in reducing the risk of obesity. On the other hand, childhood obesity has been associated to early puberty in girls, highlighting the role of leptin. Finally, genetic polymorphisms and nutritional deficiencies such as vitamin D, predispose to this pathology.

*Conclusions:* controlling maternal weight before and during pregnancy, promoting breastfeeding in at risk populations, and encouraging healthy habits from early stages of life can contribute to better control of the prevalence of childhood obesity.

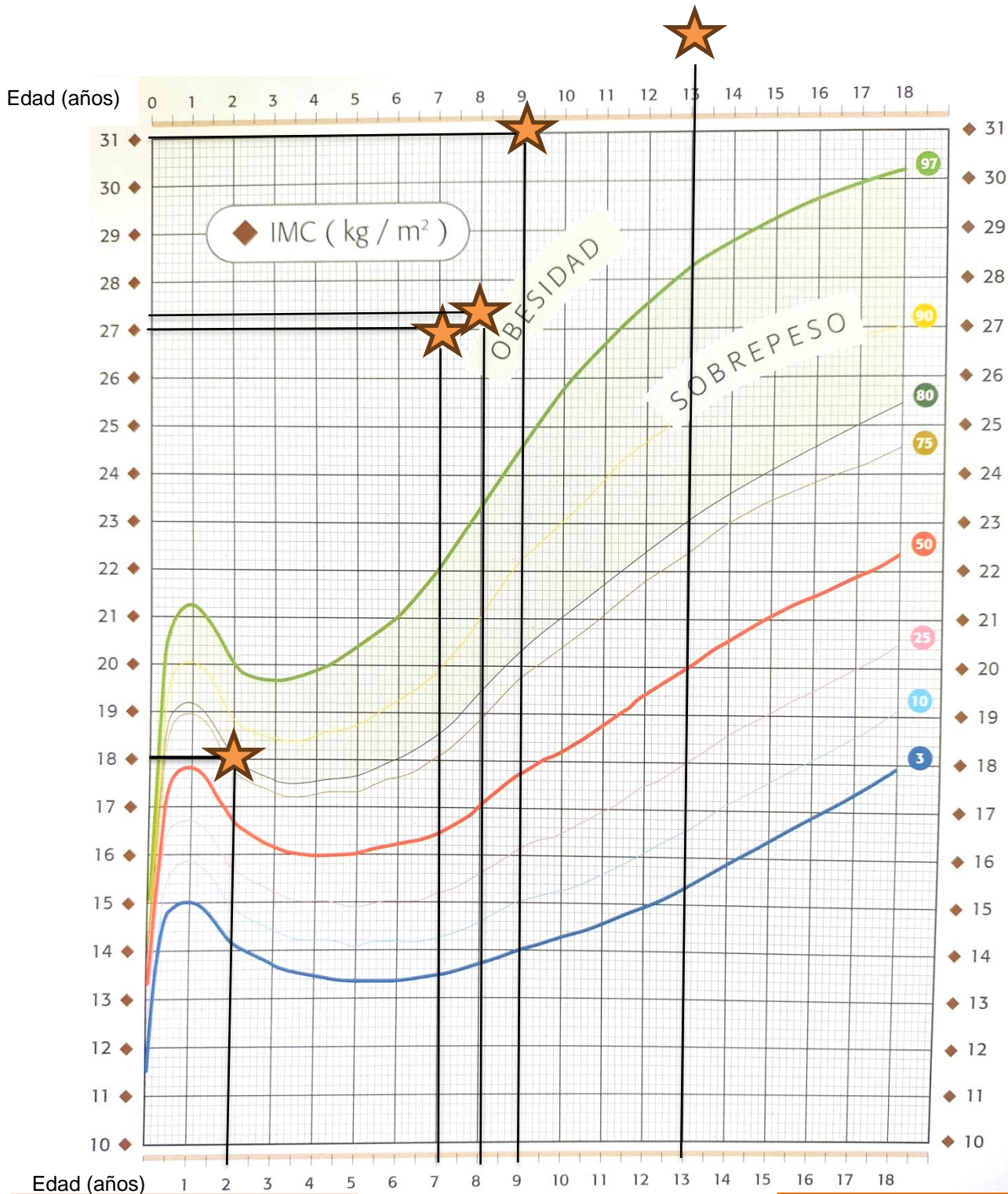
**Key words:** pediatric obesity, teen, gestation, gestational diabetes, feeding, genetics, body mass index

## 1. A propósito de un caso...

Varón de 32 años, hipertenso, cuyo peso actual es de 117 kg, su IMC de 45 kg/m<sup>2</sup> y está pendiente de cirugía bariátrica (gastrectomía vertical).

**Antecedentes familiares** destacan padre con hipercolesterolemia y obesidad tanto el padre (IMC 32kg/m<sup>2</sup>) como la madre (IMC >30kg/m<sup>2</sup>). Menarquía materna a los 13 años. Dos hermanos de 23 y 21 años, ambos con sobrepeso (IMC 25,9 kg/m<sup>2</sup> el mayor y 26,3 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente). Su abuelo paterno falleció de infarto agudo de miocardio a los 35 años. La abuela paterna también padeció de enfermedad cardiovascular falleciendo a los 60 años.

**Antecedentes personales:** embarazo controlado y parto eutócico a las 37+6 semanas. Peso al nacer de 2.450 g (P10) y longitud de 48 cm (P50). Lactancia materna hasta los 3 meses de vida. Desarrollo psicomotor normal. En revisión por hipertensión desde los 7,4 años de edad. Aumento progresivo de peso desde los 5 años, con ansiedad por la comida y dieta desequilibrada con exceso de grasas saturadas. Actividad física irregular. Genu valgo, estrías en abdomen y acantosis nigricans cervical.



**Padres con obesidad**

Abuelos con enfermedades cardiovasculares

Hermanos mayores con sobrepeso

Embarazo: controlado. **No DG**

Parto eutócico semana 37+6 semanas

**Peso al nacimiento: 2.450g (P10)**

Longitud al nacimiento: 48cm (P50)

**Lactancia materna: 3meses**

Aumento progresivo de peso desde los 5 años

**Dieta hipercalórica** desequilibrada

Ansiedad por la comida

Deporte: fútbol 4h/semana, irregular

**Hipertensión arterial** desde los 7,4 años

Genu valgo

Acantosis negricans

**Hipertensión arterial**

Uso de **BIPAP**

**Propuesta de gastrectomía vertical**

**IMC ACTUAL (32años) 45 kg/m<sup>2</sup>**

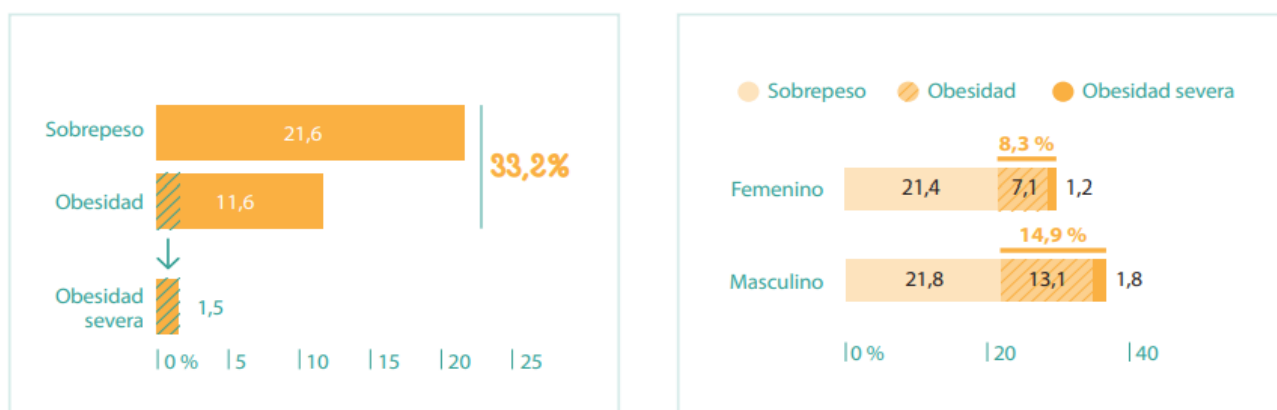
**Figura 1:** Evolución clínica del paciente

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Prevalencia de la obesidad infantil

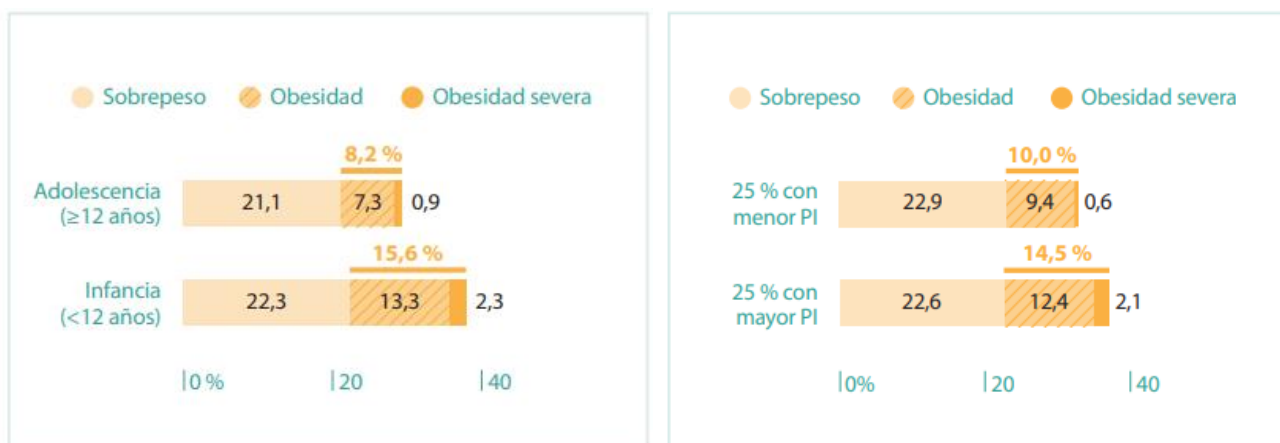
La obesidad infantil es un problema de salud a nivel mundial cuya prevalencia ha ido incrementándose y se prevé que continúe haciéndolo en los próximos años (1). La prevalencia en España en la población infantil es de 33'2% según el Estudio PASOS 2022, de los cuales el 21'6% representa niños con sobrepeso y un 11'6% obesidad. Además, el estudio reveló la existencia de mayor prevalencia en el género masculino, en la población de menor nivel socioeconómico, así como en niños menores de doce años (**Figuras 2 y 3**)(2).

A nivel mundial, la prevalencia de la obesidad infantil también se ha visto incrementada en ambos sexos, con la misma tendencia que en España, es decir, es mayor en varones como se puede observar en la **Figura 4** (3).

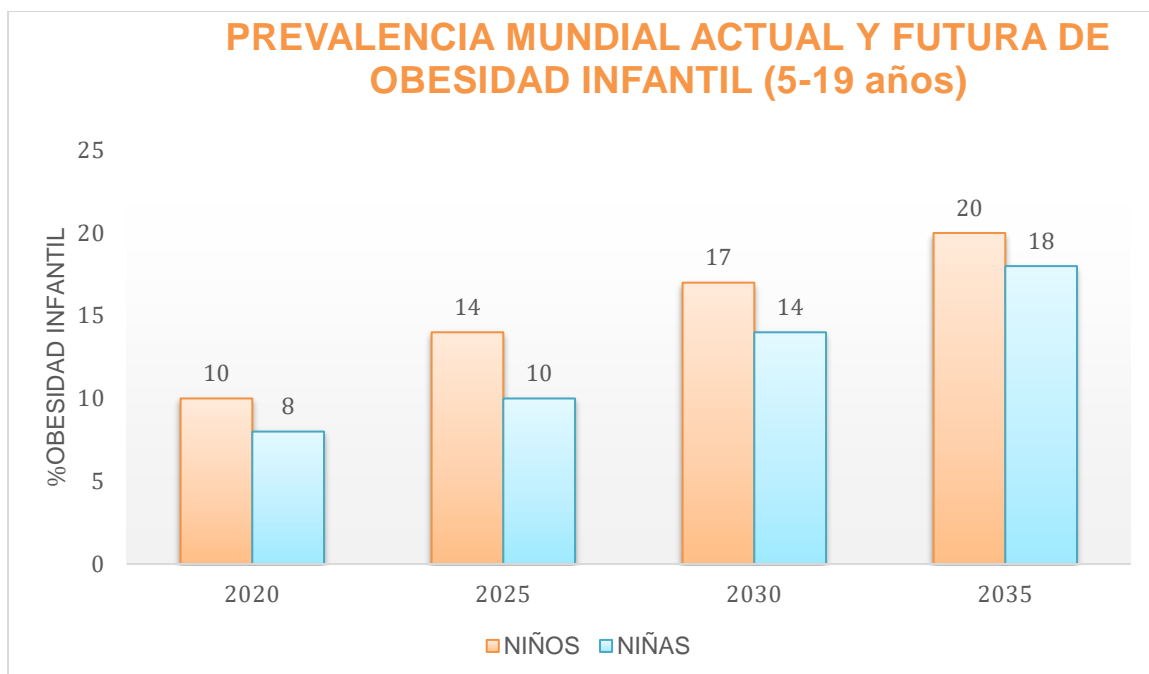


**Figura 2:** Prevalencia de la obesidad infantil en ESPAÑA, general (izquierda) y por sexos (derecha).

Fuente: Gómez Santi F, Lorenzo L RC, 2022-2023 (2)



**Figura 3:** Prevalencia de la obesidad infantil por edad y recursos económicos (PI). Fuente: Gómez Santi F, Lorenzo L RC, 2022-2023 (2)



**Figura 4:** Prevalencia de obesidad infantil en el mundo. *Fuentes: Statista 2023 (3).*

## 2.2 Definición

En pediatría, la obesidad se define como el exceso de grasa corporal en relación al valor esperado para el sexo, la talla y la edad. El Índice de Masa Corporal (IMC) y el Índice Cintura-Cadera (ICC) son considerados los mejores métodos para medirla ya que el IMC es el que más se correlaciona con la grasa corporal total y el ICC ha demostrado ser de gran ayuda a la hora de predecir consecuencias metabólicas de la obesidad (p90 sería el punto de corte a partir del que existe mayor riesgo). Esto último es debido a que la obesidad abdominal se ha relacionado con mayor posibilidad de enfermedad cardiovascular y de alteraciones metabólicas. Cabe destacar, que el IMC presenta limitaciones ya que no permite diferenciar entre la grasa y la masa magra, así como no determina cuál es la distribución de dicha grasa. Además, no se recomienda su uso en menores de dos años (4,8,18).

Otro método de cuantificación del exceso de grasa es la medición de los pliegues cutáneos (bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco) para lo que se necesita homogeneidad entre los exploradores. Es por ello que, la medición de los pliegues cutáneos quedaría en un segundo plano con respecto a otras técnicas de investigación nutricional (5). Tal es el caso de la bioimpedanciometría, la densitometría de absorción dual de rayos X o la hidrodensitometría que definirían compartimentos corporales, pero que presentan un elevado coste por lo que su disponibilidad y utilización es muy limitada.

Es por ello que, por consenso, se utiliza el IMC en niños a partir de los dos años y se calcula dividiendo el peso en kg entre la altura en metros al cuadrado ( $IMC = kg/m^2$ ) (6,7). Dicho IMC se calcula en función de la edad y del sexo y se expresa a través de curvas percentiladas o calculando puntuaciones Z (**Tabla 1**).

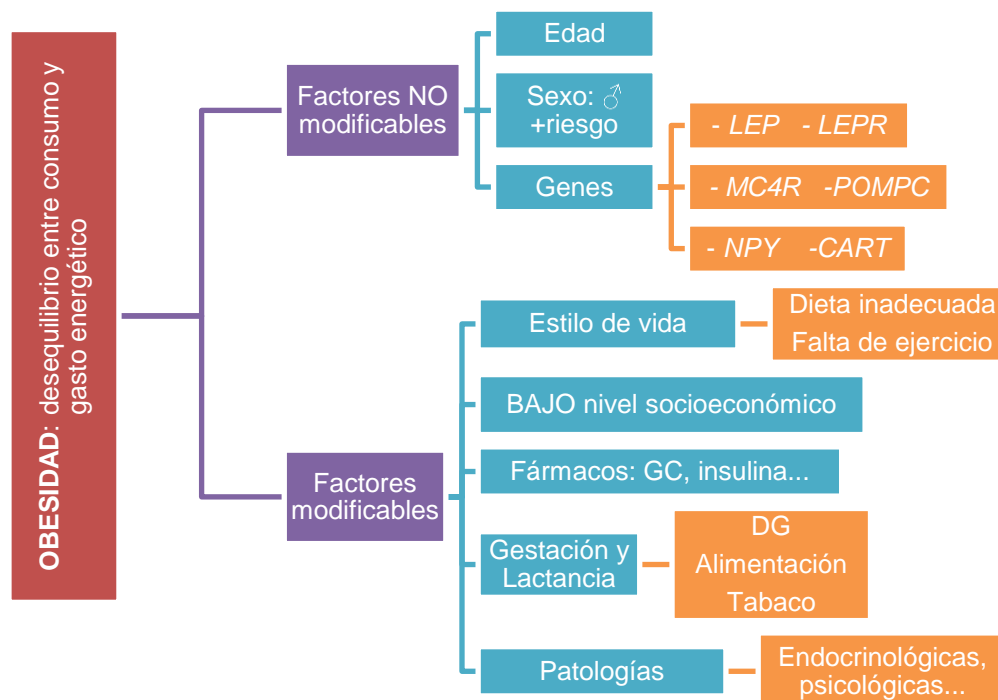
**Tabla 1:** Definición de obesidad infantil según IMC-Percentil. Fuente: Styne DM et al., 2017 (7)

		IMC-PERCENTIL (según sexo y edad)	Z-SCORE
Niños $\geq$ 2 años	SOBREPESO	Percentil $\geq 85$ y $\leq 95$	$>1$
	OBESIDAD	Percentil $\geq 95$	$>2$
	OBESIDAD GRAVE	$\geq 120\%$ del percentil 95 o $IMC \geq 35 Kg/m^2$	
Niños $<$ 2 años		$\geq$ percentil 97	

IMC: índice de masa corporal

### 2.3 Etiología

La obesidad es consecuencia de un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético. Este se ve influenciado por alteraciones genéticas, endocrinológicas o sindrómicas, así como por el nivel socioeconómico y factores ambientales. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes no es posible establecer un diagnóstico etiológico preciso, por lo que la causa más frecuente de obesidad es poligénica (**Figura 5**) (10).



**Figura 5:** Causas de la obesidad. Fuente: Jebeile H et al. 2022 (10).

DG: diabetes gestacional, GC: glucocorticoides

## 2.4 Fisiopatología

La obesidad poligénica o idiopática es resultado de la interacción entre los factores genéticos y ambientales (estilo de vida, nivel socioeconómico...), así como otras circunstancias que se desarrollan a continuación.

Respecto a los factores genéticos, algunos de los genes implicados en el desarrollo de obesidad son: el gen de la Leptina y su receptor (*LEP* y *LEPR*), el del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*) y el de la proopiomelanocortina (*POMC*). La leptina actúa suprimiendo el apetito. Para ello, inhibe la síntesis y liberación de sustancias orexigénicas como son el neuropéptido Y (*NPY*), y la proteína relacionada con el agutí (*AgRP*). Por otra parte, estimula la liberación de neuropéptidos anorexigénicos como la proopiomelanocortina (*POMC*), la hormona estimulante de melanocitos alfa ( $\alpha$ -*MSH*) y el transcrito relacionado con la cocaína (*CART*) del núcleo arcuato. Por tanto, variantes patogénicas en los genes anteriormente descritos darán lugar a un aumento de apetito lo que contribuirá al incremento de peso.

Otras hormonas implicadas en la regulación del apetito como se puede ver en la **Tabla 2**, son la Ghrelina, la insulina, el glucagón-like péptido 1 (GLP-1) y la colecistoquinina (CCK) secretadas por el páncreas, y la serotonina liberada por neuronas del sistema nervioso central (SNC) y por las células enterocromafines del estómago. Todas ellas, a diferencia de la leptina, estimulan el apetito (9).

**Tabla 2:** Factores reguladores del apetito. Fuente: Obradovic M et al. 2021 (9)

SUSTANCIAS OREXIGÉNICAS		SUSTANCIAS ANOREXIGÉNICAS	
Ghrelina		Leptina	
NPY		POMC	
AgRP		$\alpha$ -MSH	
Cortisol		Pancreáticas	Insulina
			CCK
			GLP1
		Serotonina	

NPY: neuropéptido Y. AgRP: Proteína relacionada con el agutí. POMC: proopiomelanocortina.  $\alpha$ -MSH: hormona estimulante de melanocitos alfa. CART: transcrito relacionado con la cocaína. CCK: colecistoquinina. GLP-1: glucagón-like péptido.

Se han identificado más de 300 loci, de los cuales destaca *FTO* que participaría en la regulación del apetito y la termogénesis incrementando el riesgo de obesidad (9). Se recomienda el estudio genético a pacientes que hayan debutado con obesidad grave antes de los cinco años y que presenten hiperfagia y antecedentes familiares ya que se ha

demostrado que la presencia de progenitores con obesidad, aumenta el riesgo en el niño de desarrollarla (7).

Sin embargo, a pesar de que existen casos de obesidad monogénica debidos a mutaciones de los genes anteriores, estos son escasos. En la mayor parte de los pacientes con obesidad, esta es multifactorial (genético-ambiental), en la que las modificaciones epigenéticas moldean el fenotipo desde etapas muy tempranas de la vida (20).

En relación al estilo de vida, los factores que han demostrado suficiente evidencia científica y que se han relacionado con la obesidad son: la dieta rica en dulces, grasas, la irregularidad de las comidas, la falta de ejercicio físico y la falta de sueño. El sedentarismo se ha visto favorecido por la aparición de nuevas tecnologías (*tablet*, ordenadores, teléfonos móviles, televisión...) en los últimos años (6). También se ha observado que, los pacientes obesos presentan una microbiota menos variada y con una proporción de bacterias diferente al de personas no obesas, lo que podría influir en el desarrollo de obesidad al provocar un estado proinflamatorio, así como dificultad en el metabolismo de nutrientes(9) .

La obesidad infantil, con menor frecuencia, puede ser secundaria endocrinopatías (hipotiroidismo, hipercortisolismo, síndrome de ovario poliquístico, el déficit de hormona del crecimiento...) y a fármacos (glucocorticoides, insulina, antipsicóticos, antibióticos...) También influyen trastornos psicológicos y alteraciones emocionales, sobre todo en la adolescencia (10,11, 19).

Determinadas características de la gestación y los períodos pre y post-gestacionales influyen en el desarrollo de obesidad en el niño: la obesidad materna previa al embarazo, el consumo de tabaco, la ganancia excesiva de peso durante la gestación, la diabetes gestacional, el tipo de lactancia, el cómo y cuándo se introduce la alimentación complementaria, entre otros (10).

En cuanto al nivel socioeconómico, existe mayor prevalencia de obesidad infantil en aquellas zonas con mayor pobreza como se ha descrito previamente. Además, los alimentos poco saludables y la comida rápida son más baratos y accesibles a este sector de la población.

## 2.5 Tipos de tejido adiposo y su distribución

Existen dos tipos de tejido adiposo: la grasa blanca y la grasa parda. El tejido adiposo pardo, encargado de la termogénesis y localizado a nivel subescapular, supraclavicular y alrededor de órganos (corazón, aorta, riñón...) que se encuentra mayoritariamente en los recién nacidos y va disminuyendo con los años (aunque sigue estando presente en los

adultos). Sin embargo, el blanco es el que predomina en los adultos y su función es almacenar grasa (energía) así como liberar adipoquinas (12).

Por otra parte, se puede diferenciar la grasa visceral (rodeando órganos como el hígado, el corazón o los riñones) de la subcutánea. La visceral se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y alteraciones metabólicas. Tanto es así, que se ha definido como el mayor predictor de resistencia a insulina, así como la responsable del paso de obesidad “saludable” (en pacientes que no cumplen criterios de síndrome metabólico) a la obesidad con síndrome metabólico. Se cree que la primera sería el paso previo al desarrollo del síndrome metabólico.

Otro fenotipo de obesidad es la sarcopénica, es decir, aquellos pacientes en los que el aumento de grasa se acompaña de pérdida de masa muscular, la cual también se ha relacionado con un aumento de la prevalencia de síndrome metabólico (12, 13).

En la adolescencia, la distribución de la grasa difiere según el sexo: en varones predomina a nivel abdominal y en mujeres a nivel glúteo y subcutáneo (17).

## 2.6 Períodos críticos de desarrollo de obesidad infantil

El metabolismo de cada individuo está determinado por diversos factores genómicos y epigenómicos de los períodos prenatal y neonatal, lo que se conoce como impronta metabólica o programación fetal. Por ello, las estrategias preventivas en estos períodos contribuyen a modificar la salud a medio y largo plazo.

Se distinguen tres períodos críticos (**Tabla 3**) para el desarrollo de obesidad en la edad infantojuvenil debidos a diferentes factores de riesgo (14).

El primer período abarca desde la concepción hasta los dos años de vida (período prenatal o de los 1.000 primeros días). El incremento del riesgo de obesidad en este período se ha relacionado con la inadecuada alimentación de ambos progenitores antes del embarazo, el consumo de tabaco, la dieta y la ganancia excesiva de peso de la madre (sobre todo durante el primer trimestre) así como la diabetes gestacional (DG) y la prematuridad. Además, tanto la sobrenutrición como la desnutrición del feto y el crecimiento acelerado aumentan la probabilidad de padecer sobrepeso y obesidad posteriormente (14,18).

Por otra parte, respecto a la alimentación en el recién nacido, se ha visto una menor prevalencia de obesidad en niños con lactancia materna en lugar de fórmula y que un aporte proteico elevado durante el primer año de vida lo aumentaría. Todavía se desconoce cuál es la duración óptima de la lactancia materna que reduce el riesgo, aunque se cree que la introducción precoz de la alimentación complementaria lo incrementaría (14,15,18).

El segundo período comprende desde los cuatro a los ocho años y se denomina rebote adiposo precoz. Además, la obesidad parental se asocia a un rebote más precoz y, cuanto antes se produzca, más riesgo de obesidad habrá posteriormente. Cabe destacar que los niños con mayor riesgo de que este fenómeno se produzca son los que tienen bajo peso al nacer (<2.500g). Este período es considerado el factor predictivo de obesidad en adolescentes más importante (14,18).

El incremento de peso en la adolescencia es consecuencia de un mayor aporte energético debido a un incremento de las necesidades durante el crecimiento. La pubertad precoz se relaciona con un mayor riesgo de obesidad posterior (12,14).

De igual modo, la duración inadecuada del sueño durante la infancia, menor a doce horas en niños y menor a ocho en adolescentes, también contribuye al aumento del riesgo (16, 21).

**Tabla 3:** Períodos críticos en el desarrollo de obesidad infantil. *Fuente: Woo Baidal JA, 2016 (14)*

PERÍODO CRÍTICO	FACTORES DE RIESGO	
1º/PERINATAL 1.000 PRIMEROS DÍAS (concepción-2años)	PRE GESTACIONAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alimentación inadecuada</b> de los dos progenitores</li> <li>- Progenitores obesos</li> </ul>
	GESTACIONAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consumo de <b>tabaco</b></li> <li>- Alimentación inadecuada de la madre y <b>ganancia excesiva de peso</b> (sobre todo durante el primer trimestre)</li> <li>- <b>Diabetes gestacional</b></li> <li>- Sobre nutrición y desnutrición fetal</li> </ul>
	POSTNATAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aporte <b>proteico elevado y el tipo de lactancia</b></li> <li>- Sueño menor de 12horas</li> </ul>
2º REBOTE ADIPOSO PRECOZ		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alimentación inadecuada y falta de ejercicio</b></li> <li>- calidad de sueño inadecuada</li> </ul>
3º ADOLESCENCIA		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pubertad precoz</b></li> <li>- Alimentación inadecuada y falta de ejercicio</li> </ul>

## 2.7 Tratamiento

Actualmente en nuestro medio se considera que el mejor tratamiento de la obesidad infantil, es decir, hasta los 18 años, debe ser etiológico (en caso de que tenga una causa orgánica) o la combinación de una dieta adecuada junto con la realización de ejercicio físico, así como de tratamiento conductual para ayudar al niño a adquirir nuevos hábitos más saludables. Por el contrario, en Estados Unidos, hay aprobados fármacos como el orlistat o la liraglutida si los niños además de obesidad presentan DM2.

La cirugía bariátrica se reserva para circunstancias excepcionales y sólo una vez alcanzada la madurez física (11).

## 2.8 Complicaciones

La obesidad aumenta la morbi-mortalidad de los pacientes ya que presenta consecuencias físicas, metabólicas y psíquicas (**Figura 6**). Además, la presencia de esta patología en la edad infantil aumenta la probabilidad de padecerla en la edad adulta, debido a que sus complicaciones son factores para su mantenimiento (10).

Por una parte, el riesgo cardiovascular es secundario al incremento de la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hipertensión arterial y las alteraciones del endotelio vascular. Sin embargo, este está más relacionado con el tipo de obesidad, es decir, está más influenciado por la distribución que por la cantidad de grasa total, siendo más frecuente en la obesidad central o androide (abdominal). De hecho, sabe que hay una estrecha relación entre la obesidad abdominal y los factores de riesgo que definen el síndrome metabólico. Especialmente la hipertrigliceridemia, ya que en estos pacientes se almacenarían de forma anómala en tejidos como el músculo ocasionando resistencia a la insulina, y el exceso de ácidos grasos que provocaría mayor flujo de estos en la circulación sanguínea aumentando el riesgo (19). Es por ello por lo que el ICC es el parámetro más útil para su valoración (20).

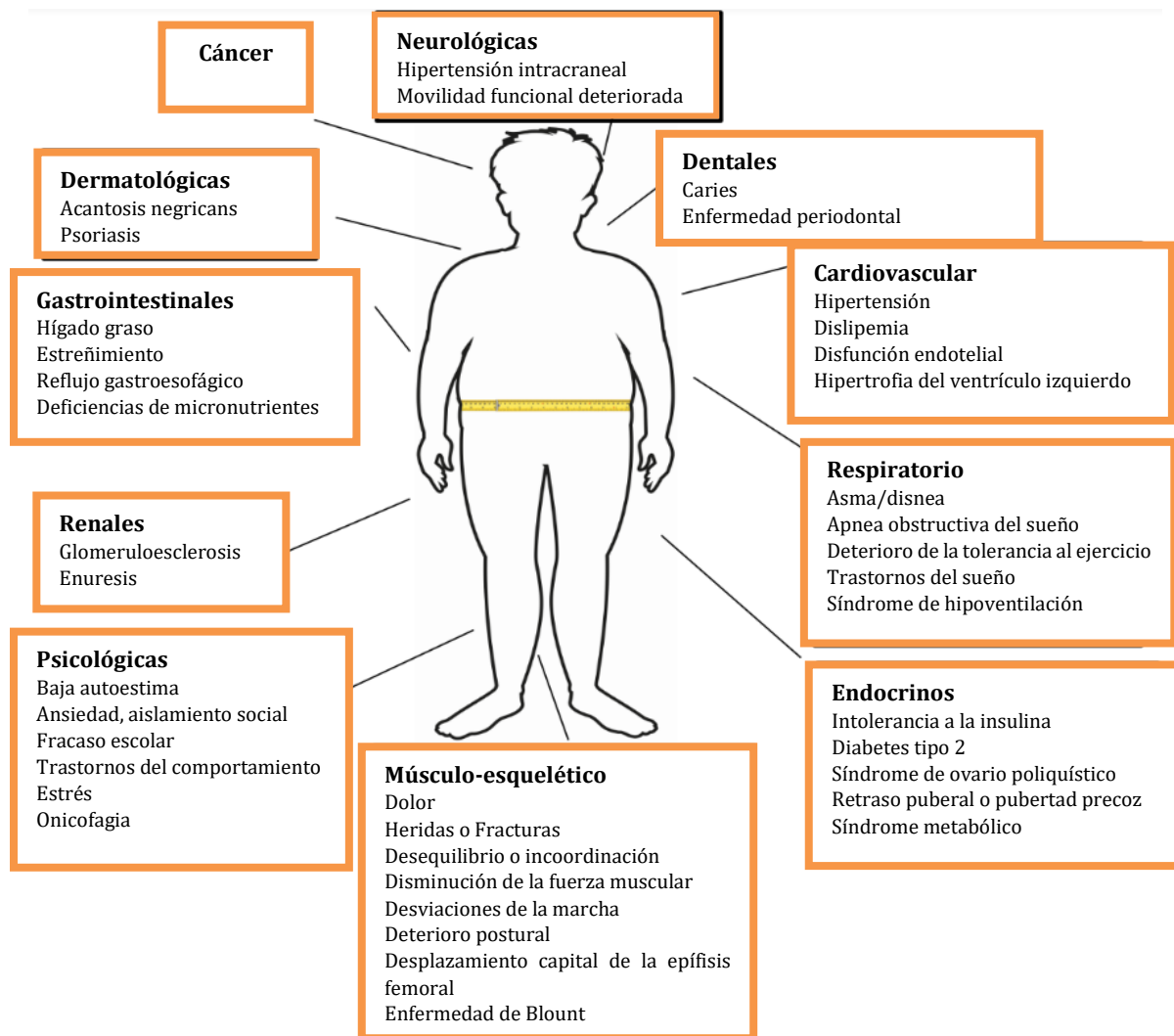
Por otra parte, son frecuentes las alteraciones respiratorias como el asma, la disnea, síndrome de apnea obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación, así como psicológicas secundarias a la baja autoestima y la falta de aceptación social lo que puede conducir a ansiedad, depresión, "*bullying*", bajo rendimiento académico...

Respecto a los problemas endocrinológicos destaca la diabetes, la menarquía precoz, así como la edad ósea avanzada, el incremento de la talla y la pubertad precoz. Además, el aumento de la resistencia a la insulina provoca una mayor secreción de andrógenos adrenales lo que se relaciona con el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Esta patología también se ha relacionado con trastornos gastrointestinales como la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), el reflujo gastroesofágico (RGE), el estreñimiento e incluso colelitiasis.

Otros problemas que pueden aparecer son hipertensión intracraneal, caries secundarias a la mala alimentación, trastornos musculoesqueléticos e incluso dermatológicos como *acantosis nigricans* y psoriasis.

Por último, diversos estudios han revelado la mayor predisposición a cáncer y a infecciones en pacientes con obesidad debido a que se altera el funcionamiento de las células del sistema inmunitario (21, 22, 23).



**Figura 6:** Comorbilidades y complicaciones a corto y largo plazo asociadas a la obesidad infantil.

*Adaptado de: Jebeile H, et al. 2022 (10)*

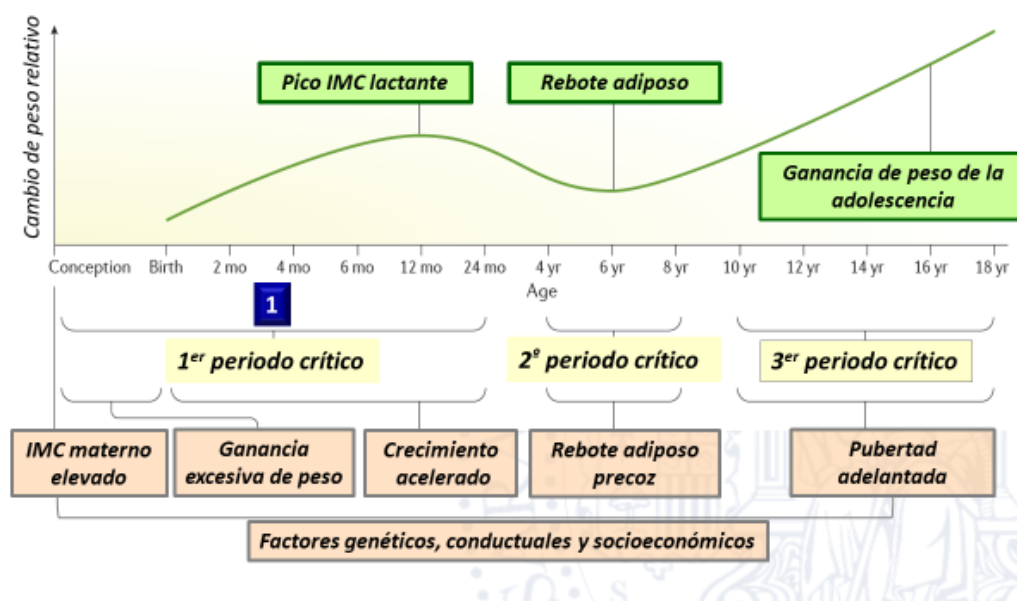
### 3. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la obesidad infantil se ha incrementado en los últimos años a nivel global, lo cual constituye un tema de vital importancia en la actualidad debido a las consecuencias que presenta, tanto inmediatas como a largo plazo, ya que, de hecho, implica mayor riesgo de padecerla en la edad adulta. Por todo ello, es considerada la epidemia del siglo XXI.

Por el momento, no existe un tratamiento farmacológico eficaz en la infancia, siendo la única estrategia la combinación de una dieta adecuada y ejercicio físico. La baja adherencia a lo anterior lleva a pensar que el mejor abordaje sería la adopción de estrategias preventivas, especialmente dirigidas a la población de mayor riesgo en la edad pediátrica, desde etapas muy precoces de la vida: gestación, los primeros 1.000 días de la vida, evitando el rebote adiposo precoz (de los cuatro a los ocho años) e intensificando las medidas durante la adolescencia (**Figura 7**).

En conclusión, es fundamental que la intensificación de las medidas de prevención de la obesidad infantil sea un objetivo prioritario en Salud Pública.

#### ¿Cuándo empieza la obesidad infantil?



**Figura 7.** Historia natural del desarrollo de la obesidad en la infancia. *Adaptado de: González-Muniesa P, et al. 2017(12)*

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 General

- Establecer los factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad infantil y su prevención desde las primeras etapas de la vida.

### 4.2 Específicos

- Revisar la evidencia científica sobre la influencia del estilo de vida materno y su IMC durante la gestación en el desarrollo de obesidad infantil
- Estudiar la relación entre la diabetes gestacional y el desarrollo de obesidad en la infancia
- Analizar la importancia del tipo de lactancia y la diversificación de la alimentación en los lactantes en la prevención de la obesidad
- Identificar si la pubertad puede influir en el desarrollo y la progresión de la obesidad.
- Examinar los factores genéticos y ambientales en la predisposición a la obesidad infantil
- Estilo de vida, alimentación saludable y actividad física para prevenir la obesidad

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la prevención de la obesidad infantil desde el embarazo a través de la literatura disponible en las bases de datos biomédicas *PubMed* y *Cochrane*.

### 5.2 Estrategia de búsqueda

Se emplearon diferentes términos MeSH en función de cada objetivo específico de la revisión. Al ser el tema principal la obesidad infantil, se utilizaron los términos “Pediatric Obesity / prevention and control” y “Obesity / prevention and control” combinados con los términos específicos de cada objetivo mediante los operadores booleanos (AND, OR). Al término “Obesity” se le aplicó un filtro de edad (0-18 años). La búsqueda se llevó a cabo el día 2 de enero de 2024. A continuación, se expone el número de artículos encontrados para cada combinación de términos MeSH.

**Tabla 4:** Estrategia de búsqueda en *Pubmed*

Términos MeSH		Resultados	Combinaciones		Resultados
#1	“Pediatric Obesity / prevention and control”	4.007	#1 OR #2		10.624
#2	(Obesity / prevention and control + filtro: 0-18 años)	10.624	(#1 OR #2) AND #3		59
#3	“Diabetes, Gestational”	17.970	(#1 OR #2) AND #4		28
#4	“Prenatal Nutritional Physiological Phenomena”	1.993	(#1 OR #2) AND #5		426
#5	“breast feeding”	44.598	(#1 OR #2) AND #6		69
#6	“Genetic Predisposition to Disease”	158.317	(#1 OR #2) AND #7		25
#7	“puberty”	19.217	(#1 OR #2) AND #8		42
#8	“Puberty, Precocious”	976	#9 AND #10		20
#9	“Cardiovascular disease/ prevention and control”	3.805			
#10	“Healthy lifestyle”	4.272			

**Tabla 5:** Estrategia de búsqueda en *Cochrane*

	<b>Términos MeSH</b>	<b>Resultados</b>
<b>#1</b>	<i>"Pediatric Obesity / prevention and control"</i>	631
<b>#2</b>	<i>"Gestational diabetes"</i>	1.433
<b>#3</b>	<i>"Prenatal Nutritional Physiological Phenomena"</i>	161
<b>#4</b>	<i>"Breast feeding"</i>	2.701
<b>#5</b>	<i>"Genetic Predisposition to Disease"</i>	1.606
<b>#6</b>	<i>"Puberty"</i>	494

<b>Combinaciones</b>	<b>Resultados</b>
<b>#1 AND #2</b>	29
<b>#1 AND #3</b>	9
<b>#1 AND #4</b>	63
<b>#1 AND #5</b>	5
<b>#1 AND #6</b>	17

### 5.3 Criterios de inclusión y exclusión

En la estrategia de búsqueda se incluyeron todos los resultados obtenidos, sin tener en cuenta la fecha de publicación. Sin embargo, solo se escogieron los más recientes (desde 2015) para realizar la revisión, así como de los que se disponía el documento completo. Además, se emplearon documentos tanto en inglés como en castellano. No se restringió el lugar de publicación o realización del estudio, ni el tipo de estudio. Finalmente, se seleccionaron 40 artículos.

### 5.4 Conflicto de intereses

No hay

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Influencia del estilo de vida durante la gestación

Se han analizado varios estudios (**Tabla 6**). La muestra se dividió en dos grupos: grupo control (GC) y grupo de intervención (GI). En todos los estudios, las mujeres del GC llevaron a cabo las revisiones habituales de gestación del país en el que vivían, mientras que las del GI se sometieron a diversas intervenciones con el fin de modificar el estilo de vida y las conductas de dichas mujeres para conseguir un control óptimo del embarazo, sobre todo en relación a la ganancia de peso durante este periodo.

Todos los estudios realizados en relación a este tema tienen en común la ausencia de enfermedades crónicas de base previas al embarazo.

**Tabla 6.** Comparación estudios sobre influencia de la intervención en el estilo de vida de la mujer gestante

Autor, año	País	Tipo de estudio	Resultados
Savage JS et al. 2019 (24)	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado controlado  n=27 ♀ embarazadas con IMC >24  La intervención consistió en acompañar y educar a las mujeres en la alimentación y el ejercicio durante el embarazo para controlar el aumento de peso	Se observaron diferencias estadísticamente significativas.  En aquellas que no lograron controlar su ingesta, el crecimiento fetal fue más rápido.
Kunath J et al. 2019 (25)	Alemania	Ensayo clínico aleatorizado controlado  n= 2286 ♀ embarazadas con IMC 24-40 entre 18 y 43 años y con un solo embrión.  La intervención consistió en atención integral del estilo de vida, nutrición según Healthy Start Young Family Network, así como recomendar 150 minutos de ejercicio semanal	No observaron diferencias entre el grupo control y el de intervención ni en el control del aumento de peso materno ni en la incidencia de macrosomía fetal  El aumento excesivo de peso fue mayor en las mujeres con obesidad y sobrepeso previo en ambos grupos

<p>Ortiz - Félix RE et al. 2021</p> <p>(26)</p>	<p>México</p>	<p>Estudio cuasi-experimental</p> <p>n=60 ♀ embarazadas &gt;18 años con un solo embrión</p> <p>La intervención se basó en la teoría de promoción de la salud de Pender. Consistió en medidas educativas y de mejora de habilidades cognitivas. Se evaluó la eficacia de las medidas comparando el peso del bebe el 4º mes.</p>	<p>Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el de intervención (GI) ya que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un mayor número de mujeres del GI eligió la lactancia materna exclusiva e identificaban mejor el hambre y saciedad tanto suyo como las de sus hijos</li> <li>- Un mayor número de los hijos del GI tenían un peso normal al 4º mes de nacimiento, mientras que los del GC presentaban IMC elevado</li> </ul>
---	---------------	--	---

Por otra parte, se analizaron cinco estudios recogidos en la **Tabla 7.** que trataron de estudiar la influencia de la ganancia de peso materno durante el embarazo en la obesidad infantil.

**Tabla 7.** Relación entre la ganancia de peso durante el embarazo con la obesidad infantil

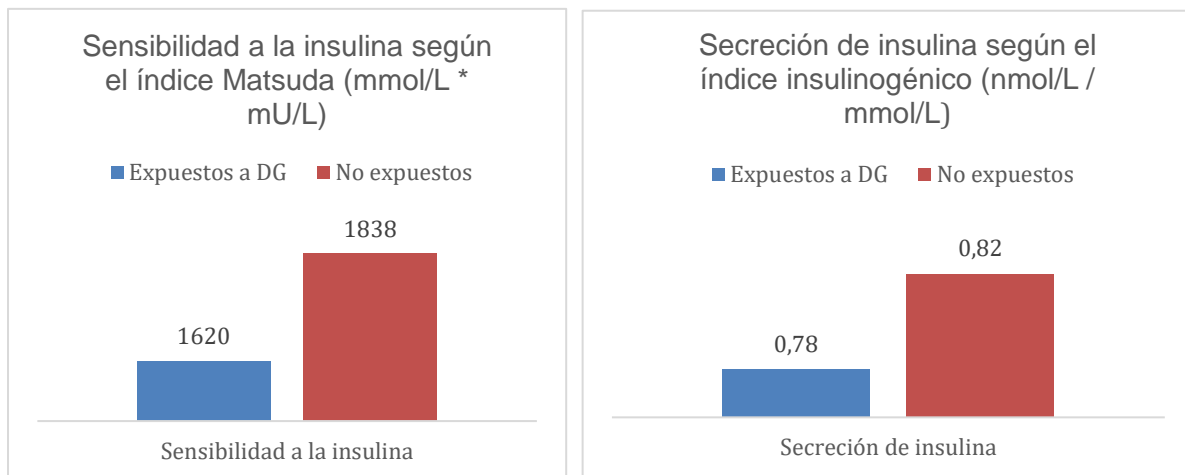
Autor, año	País	Tipo de estudio	Resultados
<p>Mannino A et al. 2023</p> <p>(28)</p>	<p>Australia y Grecia</p>	<p>Estudio transversal</p> <p>n= 2.519</p>	<p>Tanto el sobrepeso como la obesidad antes del embarazo se asociaron a obesidad infantil, sobre todo en niñas.</p> <p>El aumento de peso materno por encima de las recomendaciones se asoció con una mayor probabilidad de obesidad infantil en niños, no así en niñas.</p> <p>También se relaciona con mayor riesgo de obesidad infantil el sobrepeso/obesidad materna en la pre-adolescencia de sus hijos.</p>
<p>Sneed N.M et al.</p>	<p>EEUU</p>	<p>Estudio de cohortes</p> <p>n= 10.335</p>	<p>Mayor aumento de peso durante el primer trimestre se asoció con menor riesgo de obesidad en la primera infancia, mientras que si se</p>

2024 (29)		Su objetivo era estudiar la influencia del IMC materno, la ganancia de peso durante el embarazo y la diabetes gestacional en la obesidad infantil a los 6 años	produce en el segundo o tercer trimestre se asocia a mayor riesgo.  El riesgo de obesidad a los 6 años fue menor para los hijos de madres con diabetes gestacional.
Zeng J. et al. 2022 (30)	China	Estudio de cohortes  n=430  Evaluaron la influencia del IMC materno y la diabetes gestacional en el riesgo de obesidad a los 8 años	Los hijos de madres con diabetes gestacional presentaron mayor índice de masa corporal y mayor circunferencia de cadera y torácica.  La obesidad materna aumenta el riesgo de sobrepeso y obesidad infantil, así como de hígado graso.
Mas-Parés B. et al. 2023 (31)	España	Estudio longitudinal  n=111	Se observaron cambios en la metilación de 3 genes, SETD8, SLIT3 y RPTOR, asociados con la ganancia de peso gestacional materno y con la obesidad a los 6 años en los hijos.
Wu S. et al. 2022 (27)	China	Revisión sistemática  n=23  Su objetivo era evaluar la mejor intervención para prevenir la diabetes gestacional y la ganancia excesiva de peso durante la gestación.	La mejor medida para que la ganancia de peso se produzca acorde a la propuesta por el Instituto de Medicina es la combinación de una dieta saludable y ejercicio.

## 6.2 Relación entre la diabetes gestacional y la obesidad en la infancia

Los estudios analizados se recogen en las **Tablas 7 y 8**. Todos ellos se centraron en evaluar la asociación entre la exposición del feto a diabetes gestacional (DG) y el riesgo de obesidad en el niño posteriormente.

Lowe et al. encontraron que los hijos de madres con DG, además de tener mayor IMC y porcentaje de grasa corporal, evaluado mediante la medición de los pliegues cutáneos, también tenían menor sensibilidad a la insulina, valorado con el índice Matsuda (calculándose:  $1.000 \div \sqrt{(\text{nivel de glucosa al inicio} \times \text{nivel de insulina al inicio}) \times (\text{AUC de glucosa durante la PTOG} + \text{AUC de insulina})}$ ), así como menor secreción. Los resultados pueden observarse en la **Figura 8** (32).



**Figura 8.** Diferencias en la sensibilidad a la insulina y la secreción entre niños expuestos y no expuestos a diabetes gestacional (DG). *Datos obtenidos de Lowe Jr et al. 2019*

Por otra parte, otros tres de los estudios analizados fueron revisiones sistemáticas. En todos ellos los resultados obtenidos fueron que los hijos de madres con DG, no solo solían tener mayor peso al nacer, sino también mayor riesgo de obesidad posteriormente.

**Tabla 8.** Estudios sobre la relación entre la diabetes gestacional y la obesidad en la infancia

Autor, año	País	Tipo de estudio	Resultados
Lowe Jr. Et al. 2019 (32)	EEUU	n=4.160 Todas las participantes elegidas dieron a luz a partir de la semana 37 de embarazo y los bebés no presentaban malformaciones ni hubo muertes fetales.	Se observó que las madres con diabetes gestacional eran más mayores, tenían un índice de masa corporal y tensión arterial más altos, así como antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus y gestacional. Sus hijos tenían mayor peso y porcentaje de grasa corporal, además de menor sensibilidad y secreción de insulina.
	Reino Unido	Revisión sistemática	La diabetes gestacional se relaciona con el crecimiento fetal

Meek CL. et al. 2023 (36)			rápido y este a su vez con acumulación de grasa central y riesgo de esteatosis hepática posteriormente.
Stanislawski M.A. et al. 2021 (33)	EEUU	Revisión sistemática Analizaron dos estudios de cohortes: EPOCH (n=459) y Proyecto Viva (621)	En el estudio EPOCH, los niños que se expusieron a diabetes gestacional tenían mayor peso al nacer que aquellos que no, lo cual se relaciona con mayor riesgo de padecer obesidad en la edad adulta.  En el Proyecto Viva no se encontró asociación significativa.
Desoye G. et al. 2021 (34)	Austria	Revisión sistemática Analizaron 364 estudios	Algunos de ellos observaron que la exposición intraútero a diabetes gestacional afecta a la formación del tejido graso fetal de tal forma que los niños presentaron mayor celularidad.
Ruiz-Palacios M. et al. 2017 (35)	España	Casos y controles n=68 Su objetivo era investigar el efecto del tratamiento con insulina en la placenta	La placenta de las mujeres con diabetes gestacional tratadas con insulina presentó mayor activación de Akt y ERK, a diferencia de las tratadas con dieta.

### 6.3 Influencia del tipo de lactancia y la introducción de la alimentación

Otros trabajos han puesto el foco en determinar la influencia del tipo de lactancia y de la alimentación del niño durante el primer año de vida (**Tabla 9**).

La lactancia materna exclusiva durante al menos 4-6 meses se asocia con menor riesgo de obesidad en la infancia, así como con IMC maternos más bajos **Figuras 9 y 10 (43)**.

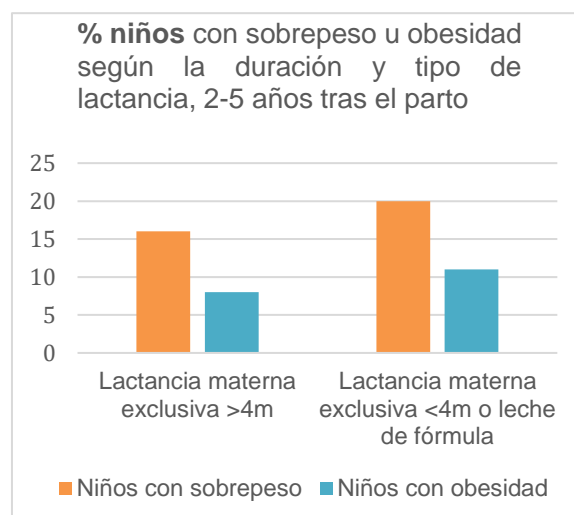
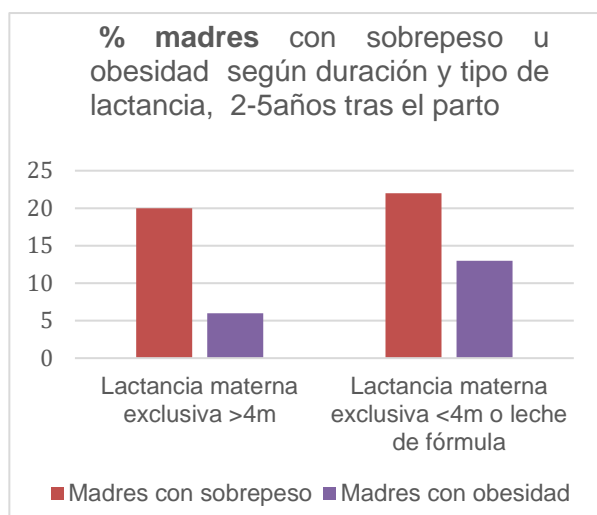


Figura 9. Datos obtenidos de Mantzourou et al. 2022

Figura 10. Datos obtenidos de Mantzourou et al. 2022

Por otra parte, algunos estudios se centraron en determinar los factores que influían en la elección del tipo de alimentación, como pueden ser el nivel socioeconómico, educativo, la edad... (44,45).

También se analizaron diversos estudios sobre el efecto de la cantidad de proteínas de los distintos tipos de leche y el riesgo de obesidad, siendo estas más abundantes en la leche de fórmula, la cual se relaciona con mayor riesgo de obesidad, en comparación con la materna (38,39).

Tabla 9. Comparación estudios sobre la influencia del tipo de lactancia y la alimentación complementaria

Autor, año	País	Tipo de estudio	Resultados
Gingras V. et al. 2019 (37)	EEUU	Estudio de cohortes n=1.013	La introducción de alimentación complementaria antes de los 4 meses de vida se asocia a mayor adiposidad en la infancia y adolescencia, tanto en amamantados como en alimentados con leche de fórmula.
Usheva N. et al. 2021	Bélgica Bulgaria Alemania Grecia Polonia	Casos y controles n=6.800	Los niños alimentados con lactancia materna exclusiva hasta los 4-6 meses, momento en el que se les introdujo la alimentación complementaria, presentaron menor prevalencia de sobrepeso y obesidad que aquellos alimentados con leche de fórmula o en los que la introducción de otros alimentos fue más tardía (a partir del 7º mes)

(44)	España		Además, se observó que el un bajo nivel socioeconómico se relaciona con mayor probabilidad a sobrepeso y obesidad en la infancia.
Mantzorou M. et al. 2022 (43)	Grecia	Casos y controles n=2.515	La lactancia exclusiva durante al menos 4 meses parece ser un factor protector frente a la obesidad y sobrepeso tanto en los niños como en las madres a los 2-5 años tras el parto.
Switkowski KM. et al. 2019 (46)	EEUU	Cohorte longitudinal prospectivo n=1.165	Se encontraron asociaciones significativas entre una mayor ingesta de proteínas totales y animales en la primera infancia con un mayor índice de masa corporal, cantidad de masa magra y mayor IGF-1 al inicio de la adolescencia en niños, no en niñas.
Switkowski KM et al. 2020 (45)	EEUU	Estudio de cohortes n=969	Las madres con índice de masa corporal pregestacional <30, mejor nivel socioeconómico y educativo introdujeron la alimentación complementaria a partir del 6mes, tras haber amamantado a sus hijos.  Posteriormente, este grupo fue el que mejor calidad de dieta continuó teniendo.
Clayton P.K et al. 2024 (42)	EEUU	Estudio de cohortes n=4.125	A los 2-3 años los niños amamantados tenían puntajes z de índice de masa corporal y peso para la edad menores que los alimentados con leche de fórmula. Esto se mantuvo hasta los 7-9 años.  La introducción de proteínas, frutas y verduras entre los 5-8 meses se asoció a menor riesgo de obesidad que si se introducían antes del 5º mes.
Mennella J.A et al. 2021 (40)	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado n=113	La velocidad de aumento de peso hasta el 4º mes fue mayor en los alimentados con leche de fórmula de vaca que en los que se alimentaron con leche hidrolizada.

Mennella J.A et al. 2021 (41)	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado  n=30	Los lactantes alimentados con leche de fórmula hidrolizada tuvieron un aumento de peso más lento, una maduración más rápida de la microbiota intestinal y mayor cantidad de Clostridium.
Hellmuth C. et al. 2016 (39)	Italia	Ensayo clínico aleatorizado N=57	El metabolismo de los BCAA parece ser el vínculo entre la alimentación con leche de fórmula y el riesgo de obesidad.
Koletzko B. et al. 2019 (38)	Alemania	Ensayo multicéntrico  n=1.678	La ingesta alta en proteínas de la leche en la infancia incrementa el riesgo de obesidad posterior.

#### 6.4 Influencia de otros factores de riesgo durante la adolescencia

De los múltiples estudios encontrados, se analizaron los recogidos en la **Tabla 10**. Todos salvo Jiajin Hu et al, se centraron en evaluar la influencia de factores relacionados con el sueño en la predisposición a sobrepeso y obesidad en la adolescencia.

Por otra parte, Jiajin Hu et al. estudió la asociación de seis factores de riesgo modificables durante los primeros 1.000 días: el consumo de tabaco antes y durante el embarazo, el aumento de peso y el consumo de bebidas azucaradas materno durante el embarazo, la duración de la lactancia materna, el momento de introducción de la alimentación complementaria y el sueño diario. Sus resultados muestran que la exposición a mayor número de factores de riesgo, mayor probabilidad de adiposidad y síndrome metabólico en la adolescencia ya que los niños y niñas que se expusieron a 5-6 factores presentaron puntajes Z para IMC más altos, mayor circunferencia de cintura y mayor resistencia a la insulina. Además, se observó que estos niños tenían madres más jóvenes con IMC pregestacional más elevado y peor nivel socioeconómico y educativo (47).

El resto de estudios examinaron la influencia del *jet lag* social (SJL), es decir, la discrepancia entre los ritmos biológicos (internos) y los sociales (externos) o lo que es lo mismo, las diferencias entre los ritmos naturales del cuerpo de una persona y las demandas sociales. Todos ellos, coinciden en que a mayor SJL, mayor predisposición a obesidad.

Además, Cespedes et al. determinaron que una peor calidad del sueño aumenta el riesgo metabólico independientemente de otros factores. Proponen diversas causas como la elección de alimentos menos saludables, la realización de menor actividad física al estar más cansados y el aumento de tiempo frente a las pantallas (49).

**Tabla 10.** Artículos sobre factores que influyen en la obesidad en la adolescencia

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
Pompeia S. et al 2023  (51)	Brasil	Estudio transversal  n=278  Niños de 9-15 años	No encontraron diferencias en el social jet lag entre niños y niñas.  Se observó que a mayor social jet lag, mayor riesgo cardiometabólico en niñas, probablemente porque la mayor parte de la muestra eran niñas.  En niños solo se evidenció mayor tensión arterial sistólica, lo cual a su vez se asocia a mayor riesgo cardiometabólico.
Gale E.M. et al 2024  (50)	Reino Unido	Revisión sistemática  89 artículos	Halló asociaciones entre los factores antes de dormir (hora tardía de acostarse, latencia del sueño, incorrecta higiene del sueño...) con mayor riesgo de adiposidad y obesidad en adolescentes.  También se relacionaron con peor estado de salud mental, menos interacción social...las cuales a su vez influirían.  Además, el desfase horario se asocia a mayor riesgo.
Cespedes Feliciano E.M et al 2018  (49)	EEUU	Estudio transversal  n=829  Niños de 12-17 años	Una mayor duración del sueño y de mejor calidad se asocia a menor riesgo cardiometabólico ya que se relaciona con menor circunferencia de la cintura y de tensión arterial sistólica y mayor HDL
Stoner L. et al 2018  (48)	Nueva Zelanda	Estudio transversal  n=341  Niños de 8-10 años	A mayor social jet lag mayor porcentaje de grasa corporal y mayor cantidad de masa grasa.

Hu J. et al. 2021 (47)	EEUU	Estudio de cohortes  n= 1.038	La exposición a mayor número de factores de riesgo en los primeros 1.000 días, se asocia a mayor riesgo de adiposidad y síndrome metabólico.
------------------------------	------	-------------------------------------	--

Por otra parte, se analizaron varios estudios sobre la relación entre la obesidad y el desarrollo de pubertad precoz que se recogen en la **Tabla 11**. En todos ellos se encontró asociación significativa en niñas, mientras que en niños aún no está claro. Parece estar mediada por proteínas como la kisspeptina, la leptina, e incluso la insulina, cuyas concentraciones se encuentran elevadas en individuos obesos y que presentan la capacidad de estimular la liberación pulsátil de GnRH y este, a su vez la de las hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). Ello puede ser el causante del inicio precoz de la pubarquia y menarquia en niñas con obesidad como encontraron Zhang Y et al en su estudio.

Por último, Güemes- Hidalgo M. et al observaron que el rebote adiposo precoz que se produce antes de los 5-6 años, provoca un cambio en la distribución del tejido adiposo y se asocia con mayor riesgo de obesidad en etapas posteriores de la vida (52).

**Tabla 11.** Relación entre la obesidad y la pubertad precoz

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
Stathori G. et al 2023 (55)	Grecia	Revisión sistemática  87 artículos	Las niñas con un inicio temprano de la menstruación consumen más grasas poliinsaturadas según Nguyen et al.  Los niveles elevados de leptina están asociados con la pubertad precoz en niñas.  La insulina también influye en el desarrollo de pubertad precoz.
Zhang Y. et al 2023 (53)	China	Estudio transversal  n=9.308 niños de 3 a 18 años	El inicio de la pubarquia y menarquía es más precoz en niñas con obesidad que en las niñas sin obesidad.  En niños no hubo diferencias.
Shi L. et al 2022 (54)	China	Revisión sistemática  73 artículos	La leptina y la kisspepsina estimulan la liberación pulsátil de GnRH. Por tanto, sus niveles elevados pueden estar relacionados con un inicio precoz de la pubertad.

Güemes-Hidalgo M. et al 2015 (52)	España	Revisión sistemática 27 artículos	<p>Cuando se produce el rebote adiposo precoz, es decir, antes de los 5-6 años, provoca un incremento rápido del IMC lo cual a su vez se relaciona con mayor riesgo de obesidad posterior.</p> <p>Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional que después suben de peso rápidamente, tienen más probabilidad de padecer obesidad en la adolescencia.</p>
---	--------	--------------------------------------	---

### 6.5 Factores genéticos y ambientales relacionados con la obesidad

Los artículos revisados se recogen en la **Tabla 12**. Se seleccionaron aquellos que se centraron en el estudio de la influencia de los genes *FTO* y *MC4R* en el desarrollo de obesidad.

La revisión sistemática de Resende CMM et al. estudió si la presencia de los polimorfismos rs9939609 del gen *FTO* y rs17782313 del gen *MC4R* aumentan el riesgo de obesidad infantil. Cinco de los estudios que analizaron, encontraron asociación con el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y cuatro con el polimorfismo rs17782313 del gen *MC4R*. Tres de los estudios no encontraron asociaciones significativas. Además, dos de ellos observaron que la presencia de ambos polimorfismos ejerce un efecto sinérgico (56).

Por otra parte, se analizó una revisión sistemática sobre la relación entre los niveles de vitamina D y el polimorfismo de su receptor con la obesidad infantil (59).

**Tabla 12.** Influencia de factores genéticos y ambientales

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
Resende C.M.M et al. 2021 (56)	Brasil	Revisión sistemática Evaluaron 12 estudios	La presencia de polimorfismos de los genes <i>FTO</i> y <i>MC4R</i> se relaciona con la obesidad infantil. Además, si el paciente presenta ambos, se incrementa aún más el riesgo.
Akter R. et al. 2022 (57)	Bangladesh	Revisión sistemática 191 artículos	<p>Las personas con obesidad presentan niveles más bajos de vitamina D.</p> <p>Los polimorfismos en el receptor <i>VDR</i> desempeñan un papel crucial en el desarrollo de obesidad.</p>

Khwancheua R et al. 2022  (58)	Suiza	Estudio transversal  n=205  Niños de 12 a 14 años obesos	La deficiencia de vitamina D regula la expresión de leptina. Sin embargo, esta relación es específica del sexo y difiere según la composición corporal y la cantidad de grasa.  En individuos obesos la vitamina D disminuye y los niveles de leptina aumentan
Szymczak-Pajor I et al 2019  (59)	Polonia	Revisión sistemática  227 artículos	La deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de resistencia a la insulina y, por tanto, puede aumentar el riesgo de obesidad.  La suplementación con vitamina D mejora la sensibilidad a la insulina

## 6.6 Estilo de vida, alimentación saludable y actividad física para prevenir la obesidad

Por último, se analizaron varios estudios sobre el estilo de vida y su influencia en la salud, recogidos en la **Tabla 13**. Los dos ensayos clínicos aleatorizados se hicieron con muestras de niños mientras que la muestra del estudio de cohortes fue de adultos.

No solo evaluaron la dieta, sino también la realización de ejercicio físico, el realizar un adecuado descanso y dormir las horas suficientes, así como la no adquisición de hábitos tóxicos y la interacción social. Se observó que todos ellos influyen en el riesgo cardiovascular, disminuyéndolo.

Macknin M et al estudiaron el efecto de tres tipos de dietas en niños de 9-18 años. La primera dieta se basó en legumbres y granos integrales, frutas, verduras, ingesta baja en sodio y además consumo de lácteos, carne y pescado con moderación. La dieta mediterránea, además de los anterior, puso énfasis en la ingesta de aceite de oliva virgen extra y de frutos secos, mientras que la vegetariana se caracterizó por el consumo de verduras, frutas, granos integrales, frutos secos y suplementación de vitamina B12 y D diarias. A pesar de no encontrar diferencias significativas entre los efectos de cada dieta en los pacientes obesos, se observó que los niños de cualquiera de los grupos disminuyeron su peso, circunferencia de cadera, tensión arterial, colesterol total y LDL, así como la glucemia (60).

Álvarez- Pitti J et al. evaluaron el efecto de la nutrición personalizada debido a la influencia de esta en la expresión de genes y sus consecuencias en el fenotipo y salud (61).

Sobre la realización de ejercicio físico, todos están de acuerdo en el beneficio sobre la salud cardiovascular y su efecto en la pérdida de peso.

**Tabla 13.** Estudios sobre la influencia del estilo de vida en la obesidad y salud cardiovascular

Autor, año	País	Tipo de estudio	Hallazgos
Macknin M et al 2022 (60)	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado n=192 Niños de 9-18 años	No consiguió encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los efectos de las dietas
Álvarez-Pitti J. et al 2023 (61)	España	Revisión sistemática 106 artículos	La nutrición debería ser personalizada para asegurar no solo un estado de salud óptimo, sino también una adecuada adherencia a ella.
Miguel JH et al 2023 (62)	España	Ensayo clínico aleatorizado n=96 Niños de 8-11 años	La realización de ejercicio al menos 3 veces por semana reduce el riesgo cardiometabólico al disminuir factores como el IMC y el colesterol plasmático.
Kaminsky LA et al 2022 (63)	EEUU	Revisión sistemática 81 artículos	Es crucial no solo llevar una dieta saludable, sino también no adquirir hábitos tóxicos, dormir las horas suficientes y realizar ejercicio físico para prevenir el riesgo cardiovascular.
Sotos – Prieto M. et al 2021 (64)	España	Estudio de cohortes n=11.091 adultos	El estilo de vida mediterráneo se asocia con menor riesgo cardiovascular y síndrome metabólico

## 7. DISCUSIÓN

### Estilo de vida durante la gestación

Todos los estudios realizados en relación a este tema tienen en común la ausencia de enfermedades crónicas de base previas al embarazo.

En el ensayo realizado por Savage JS et al. la intervención consistió en la educación continua tanto en alimentación como en ejercicio. Las pacientes eran guiadas por un dietista y un monitor deportivo con los que realizaban actividades tales como recetas, recorridos estratégicos en el supermercado (24).

Por otra parte, Kunath J. et al. se centraron en los mismos aspectos, alimentación y ejercicio. Esta vez la dieta se basó en la “Healthy Start-Young Family Network” y se recomendó la realización de al menos 150 minutos de ejercicio semanal. En este estudio se observó que el incremento de peso fue mayor en aquellas que presentaron sobrepeso y obesidad previo al embarazo. Una posible causa podrían ser los hábitos dietéticos y de estilo de vida, es decir, aquellas cuya alimentación no era saludable ni hacían el ejercicio suficiente previamente, se adhirieron peor a la intervención (25).

Por último, Ortiz - Félix RE et al 2021 se centró en promover la alimentación a través de la educación y motivación en base a la Teoría de la promoción de la salud de Pender. No solo tuvieron en cuenta la alimentación materna durante la gestación, sino también durante las primeras etapas de la vida de los niños mediante el estudio de la detección de las señales de hambre y saciedad en el niño (a través de la Escala de Respuesta a Señales de Hambre y Satisfacción), la orientación sobre los beneficios de la lactancia materna y la correcta autoevaluación del crecimiento de sus hijos. Demostraron que, en el grupo de intervención un mayor número de mujeres eligió la lactancia materna exclusiva como forma de alimentar a sus hijos y estos, al 4º mes de nacimiento mantenían un peso adecuado frente a lo elevado del mismo en el grupo control (26).

Los estudios revisados están de acuerdo en que los fetos de mujeres con mayor aumento de peso durante el embarazo tuvieron un crecimiento fetal más rápido y hubo mayor porcentaje de fetos macrosómicos que en aquellas en las que el IMC se mantuvo dentro del rango ideal. Cabe destacar que Savage et al, evidenciaron que, a pesar de que los hijos de estas últimas crecieron más lentamente, no hubo más riesgo de microsomía (24).

En cuanto a los estudios analizados sobre la influencia de la ganancia de peso materno durante el embarazo, el Instituto de Medicina (IOM)(27) ha propuesto una serie de recomendaciones (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Ganancia de peso ideal durante el embarazo según el IMC materno previo.

*Fuente: Wu S et al. (27).*

<b>IMC previo al embarazo</b>	<18 kg/m <sup>2</sup>	18-24 kg/m <sup>2</sup>	25-29 kg/m <sup>2</sup>	>30 kg/m <sup>2</sup>
<b>Ganancia de peso ideal</b>	12'5- 18kg	11'5-16kg	7-11'5 kg	5-9kg

La mejor medida para prevenir un aumento excesivo es la combinación de una dieta saludable con actividad física, en lugar de emplear medicamentos (27).

Maninno A. et al. en su estudio observaron que el aumento de peso materno por encima de las recomendaciones del IOM se asoció con mayor probabilidad de obesidad infantil en niños, no así en niñas (28). Por otra parte, Sneed N.M. et al determinaron que un mayor aumento de peso durante el primer trimestre se asoció con menor obesidad en la primera infancia, mientras que sí el pico de aumento de peso se produce durante el segundo y tercer trimestre se incrementa dicho riesgo (29).

Zeng J. et al. observaron que, a mayor IMC materno antes y durante la gestación, mayor riesgo de sobrepeso y obesidad infantil y de hígado graso (30,33).

Es bien conocido que la nutrición y el crecimiento del feto se produce a través de la placenta y el cordón umbilical los cuales pueden verse afectados por la exposición intrauterina a diversos factores (DG, obesidad...). Por ello, es útil su estudio ya que puede reflejar las modificaciones epigenéticas que pueden ocurrir en el feto debido a dichas exposiciones. (30, 31).

Se han encontrado cambios en la metilación de tres genes relacionados con la ganancia excesiva de peso materno durante la gestación, que se han asociado a mayor riesgo de obesidad a los 6 años de edad de los hijos (31). Estos genes son:

- *SETD8* relacionado con la replicación del ADN y su reparación, así como con la modulación de la adipogénesis y la expresión del receptor PPAR y.
- *SLIT 3* está implicado en la señalización y proliferación celular, angiogénesis y el desarrollo de órganos.
- *RPTOR* juega un papel importante en la lipogénesis al controlar la actividad de mTOR y regula el crecimiento celular en función de los niveles de nutrientes e insulina.

Todo ello lleva a pensar que un buen control de peso durante la gestación no solo influye positivamente en la salud metabólica de la madre sino también de la del niño a posteriori, por lo que la promoción de medidas educativas sobre alimentación y ejercicio sería una buena vía de actuación.

### **Influencia de la diabetes gestacional**

Se ha demostrado que la exposición intraútero a determinados factores influye en la programación anormal del desarrollo del feto. Por otra parte, la glucosa es el principal sustrato para el feto y para la placenta por lo que es un factor que afecta directamente sobre el crecimiento intrauterino. Varios estudios, como el de Desoye et al. han encontrado que la exposición a DG afecta a la formación de grasa, de forma que los hijos de madres con DG, presentaron mayor celularidad en el tejido adiposo al mes de nacer (34). Cabe destacar, que el número de adipocitos no disminuye con el tiempo, sino que por el contrario tenderá a aumentar. Además, estos niños tuvieron mayor peso al nacer, así como menor sensibilidad y secreción de insulina. Stanislawski M.A. et al. en el estudio EPOCH encontró una asociación significativa entre la exposición a DG y mayor peso al nacimiento (3.333 g vs 3.197g en no expuestos) (33).

La DG se relaciona con el crecimiento fetal rápido y este a su vez con acumulación de grasa central y riesgo de esteatosis hepática posteriormente. También existe estudios que han identificado cambios epigenéticos producidos por el efecto de la diabetes gestacional como son regiones que están metiladas de forma distinta dependiendo de si se padece o no DG (34).

Otros autores han descrito que, la DG se asocia con mayor riesgo de desarrollar depresión y ansiedad durante el embarazo y el postparto, dando lugar al consumo de alimentos menos saludables por parte de las madres lo que puede afectar también a la alimentación de sus hijos (35).

Por último, Ruíz-Palacios M. et al. estudiaron el efecto del tratamiento con insulina sobre la placenta. La insulina no puede atravesarla, pero sí activa vías de señalización y activación de transportadores de lípidos a través de Akt (proteína kinasa B) y EKR (kinasa regulada por señales extracelulares) al unirse a receptores específicos. La vía Akt está implicada en acciones metabólicas de la insulina mientras que EKR se relaciona con la proliferación celular. Las mujeres en las que la DG se trató con insulina en lugar de con dieta, mostraban una actividad incrementada de estas vías metabólicas, quizá por el estado metabólico de estas mujeres o por el tratamiento con insulina, por lo que se requieren más estudios sobre ello (35).

Todo ello sugiere que la DG puede tener un impacto significativo en la salud metabólica de los hijos, predisponiéndolos a un perfil metabólico desfavorable desde edades tempranas.

### **Lactancia e introducción de la alimentación**

Sobre la influencia del tipo de lactancia y la introducción de la alimentación complementaria, hay un consenso general en que alimentar al niño solo con leche materna durante al menos 4-6 meses reduce el riesgo de sobrepeso y obesidad en la infancia en comparación con el uso de leche de fórmula (43). Esto respalda la recomendación actual de esperar hasta el cuarto mes de vida para introducir los alimentos complementarios. El beneficio de la lactancia materna frente de la de fórmula podría deberse a que la leche materna contiene ghrelina, leptina, adiponectina, IGF-1... y menor cantidad de proteínas (48). La leptina, regula la saciedad por lo que podría ayudar a reducir el riesgo de obesidad. Esto último, lo respaldan diversos estudios como el de Switkowski KM et al. y Koletzko B et al. en los que se evidenció que una mayor ingesta de proteínas en la primera infancia se asocia con un IMC más elevado, concentraciones mayores de IGF-1 y mayor masa magra en niños, no así en niñas (38,46).

Clayton PK et al. también demostraron que los alimentados con leche materna tenían puntajes z de IMC y peso para la edad (hasta los 7-9 años) menores que los alimentados con fórmula, y que la introducción de proteínas, verduras y frutas entre el 5º y el 8º mes suponía menor riesgo de obesidad que si se introducían antes de los 5 meses (42).

Además, Hellmuth C. et al. evidenciaron una de las posibles razones por las que la alimentación con leche de fórmula en lugar de la materna aumenta el riesgo de obesidad. Observaron que la leche de fórmula provocaba concentraciones mayores de IGF-1 y aminoácidos no esenciales y esenciales ramificados (BCAA), así como productos de su oxidación (acilcarnitinas) en plasma a los seis meses de edad y un mayor IMC a los dos años (39).

Mennella et al. en sus dos estudios obtuvo como resultado que los bebés a los que se les dio leche de fórmula extensamente hidrolizada (FHE) presentaron un aumento de peso más progresivo hasta el cuarto mes de vida (26,1 g/día) y una maduración más rápida de la microbiota intestinal, así como mayor concentración de bacterias *Clostridium* (involucradas en la fermentación de aminoácidos). Mientras que los alimentados con fórmula de leche de vaca (FLV) tuvieron un aumento de peso más rápido (29,2 g/día) y en su microbiota predominaron las bacterias del tipo *Streptococo* (40,41).

No solo es beneficioso para los niños, sino que también se observó que las madres que amamantaron tuvieron un IMC más bajo posteriormente. Todo ello sugiere que la lactancia materna puede tener efectos positivos en la salud tanto de los niños como de las madres.

Por otra parte, se han encontrado asociaciones significativas entre el nivel socioeconómico, educativo, la edad y el IMC de las madres antes de la gestación con el tipo de alimentación proporcionada y su duración. Un peor nivel socioeconómico y educativo, una mayor edad y mayor IMC pregestacional, así como el consumo de tabaco, se asocia con mayor frecuencia al uso de leche de fórmula, a la interrupción de la lactancia materna y la introducción de la alimentación complementaria más temprana (44,45).

Switkowski K.M. et al. buscaron determinar los factores que influían en la calidad de la dieta en la infancia y adolescencia. Observaron que las madres con un mayor estatus socioeconómico, una mejor educación y un IMC pregestacional menor a 30 tendían a introducir primero los alimentos más nutritivos (fruta, verdura...) y los dulces y el zumo a partir del año de vida. También, prolongaban la lactancia materna (no exclusiva, sino junto a la alimentación complementaria) hasta el noveno o undécimo mes (45,46).

### **Influencia de otros factores en el desarrollo de la obesidad durante la pubertad**

Los resultados de este estudio muestran una clara asociación entre la exposición a múltiples factores de riesgo durante los primeros 1.000 días y un mayor riesgo de adiposidad y síndrome metabólico en la adolescencia. Específicamente, los niños expuestos a 5-6 factores presentaron puntajes Z para IMC más altos, mayor circunferencia de cintura y mayor resistencia a la insulina (47).

Además, los estudios revisados sobre el jet lag social (SJL) revelan una asociación entre este y la obesidad, de forma que a mayor SJL, mayor riesgo. Estos resultados son consistentes entre diferentes investigaciones, que sugieren un aumento de la grasa corporal y el IMC con cada hora de SJL (51,52,). Por ejemplo, Stoner Lee et al. determinaron que una hora de SJL se asocia a un incremento del 3% de la grasa corporal y de 1,73kg de masa grasa (48); mientras que Cespedes Feliciano E.M et al concluyeron que una hora de SJL conduce a un aumento de 0'46kg/m<sup>2</sup> en el IMC (49).

Ello queda respaldado por Gale E.M et al, quienes en su revisión sistemática encontraron diversos artículos en los que informaban que las niñas con cronotipo vespertino, es decir, más activas durante la tarde y la noche, se acostaban más tarde, pasaban más tiempo haciendo uso de las pantallas y redes sociales, elegían alimentos menos saludables y realizaban menos ejercicio. Al acostarse más tarde, su pico de melatonina se producía más

tarde y se prolongaba la producción de cortisol, disminuyendo así la leptina y aumentando la grelina (50).

Destaca el papel de la calidad del sueño durante la adolescencia en la salud metabólica. Los estudios muestran que una mejor calidad se asocia a menor riesgo metabólico, independientemente de otros factores. Proponen varias causas para esta asociación como la elección de alimentos menos saludables, la reducción de la actividad física debido al cansancio y el aumento de tiempo frente a las pantallas (51).

Estos hallazgos resaltan la importancia de promover hábitos de sueño saludables, así como de evitar la exposición a numerosos factores de riesgo desde el período perinatal para prevenir el sobrepeso y la obesidad en la adolescencia.

### **Obesidad y pubertad precoz**

La obesidad se ha asociado a pubertad precoz central (PPC), es decir, un inicio antes de los ocho años en niñas y de los nueve en niños, siendo esta más frecuente en niñas.

Zhang Y. et al. observaron que las niñas con obesidad tenían un inicio más precoz de la pubarquia y la menarquía, mientras que no encontraron diferencias en niños (53).

Se sabe que la kisspeptina (KISS1) y la leptina (entre otros factores) estimulan la liberación pulsátil de GnRH, por lo que niveles elevados de estos pueden estar relacionados con un inicio temprano de la pubertad (54).

La leptina se encuentra en altas concentraciones en individuos obesos debido al elevado número de adipocitos, lugar donde se sintetiza, así como en niñas con PPC. Sin embargo, estos pacientes presentan resistencia a su acción ya que no logra suprimir la necesidad de ingerir alimentos. Por el contrario, la grelina se encuentra disminuida en ambos (53,54). Además, se conoce que los niveles de leptina en condiciones normales aumentan en niñas y disminuyen en niños durante la pubertad, al igual que los estrógenos. Varios estudios revelaron que las niñas con PPC tenían niveles mayores de leptina que niños de la misma edad (prepúberes) independientemente de su IMC (55).

Por otra parte, la insulina puede estimular la síntesis de leptina en los adipocitos lo que podría influir aún más en el inicio precoz de la pubertad en pacientes obesos, pues estos suelen tener a su vez resistencia a la insulina y niveles elevados de esta (55).

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) se activa cuando los niveles de adenosin monofosfato (AMP) aumentan, es decir, en situaciones de falta de energía, mientras que se inhibe ante un exceso de aporte energético (como puede ser la obesidad). Además, la AMPK

inhibe a KISS1 y por lo tanto la liberación de GnRH. Por ello, en la obesidad ocurrirá lo contrario, no se podrá inhibir la actividad de KISS1 y se estimulará la liberación de GnRH aumentando el riesgo de PPC (55).

Por último, Güemes-Hidalgo et al. en su revisión observaron que los niños con bajo peso al nacer son una población de riesgo para el rebote adiposo precoz y, por tanto, para obesidad posterior (52). Por ello, es crucial la adopción de medidas preventivas como la realización de ejercicio y la dieta saludable en este grupo de pacientes.

### **Factores genéticos y ambientales asociados a la obesidad**

Los polimorfismos rs9939609 de *FTO* y rs17782313 de *MC4R*, genes que se expresan en el hipotálamo se han relacionado con la obesidad en niños y adolescentes dado que se asocian con valores elevados de IMC, mayor porcentaje de grasa y mayor circunferencia de cintura. El riesgo se incrementa si ambos polimorfismos están presentes (56).

Se ha observado que el polimorfismo de *FTO* no solo influye en el control de la ingesta y elección de alimentos, relacionándose con niños fenotípicamente hiperfágicos, sino que, además, su papel sobre la obesidad se ve influenciado por la duración del sueño y por el tiempo que pasan frente a las pantallas. Para la actividad física, no hubo interacción significativa. De forma que, actuando sobre estos dos, se puede regular la predisposición genética a obesidad de los pacientes que tienen dicho polimorfismo (56).

Por último, se sabe que la vitamina D se encuentra disminuida en personas con obesidad. Esto puede deberse a que, al ser una vitamina liposoluble, puede ser secuestrada y almacenada en la gran cantidad de tejido adiposo que presentan estos pacientes. Otra posible causa es que la obesidad podría influir negativamente en la función activadora de la vitamina D de las enzimas  $1\alpha$ -hidroxilasa y 24-hidroxilasa localizadas en el tejido adiposo. Además, Khwanchuea R et al. respaldan los resultados de estudios anteriores sobre la correlación negativa entre los niveles de leptina y de vitamina D y sugieren que estos dependen del sexo y de la cantidad de grasa corporal. El déficit de vitamina D regula la expresión de leptina, incrementando sus niveles y aumentando la ingesta de alimentos, y con ello el riesgo de obesidad (58).

Por otra parte, la vitamina D puede contribuir a la resistencia a la insulina al aumentar la concentración de calcio intracelular, especialmente en las células beta pancreáticas y en los tejidos en los que actúa la insulina (muscular y adiposo). El aumento de calcio disminuye la actividad de GLUT-4 (transportador de glucosa 4) de la membrana celular por lo que las células no podrán captar glucosa, manteniéndose esta elevada en sangre contribuyendo aún más a la resistencia a la insulina. Por ello, unos correctos niveles de vitamina D pueden

prevenir el desarrollo de trastornos relacionados con la resistencia a la insulina, como puede ser la obesidad (59).

También se han identificado polimorfismos en el receptor VDR (TaqI y BsmI) sobre el que actúa la vitamina D, cuya sobreexpresión se relaciona con una reducción del gasto energético y con la inducción de obesidad. Cabe destacar que no solo se asocia a obesidad, sino también con mayor riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y pulmonares (57).

### **Influencia del estilo de vida en la obesidad y salud cardiovascular**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial a pesar de ser prevenibles y entre cuyos principales factores de riesgo está la obesidad. De ahí la importancia de promover estilo de vida saludable basado en una alimentación equilibrada, la realización de ejercicio, el sueño adecuado y la ausencia de hábitos tóxicos (fumar, beber alcohol...).

Se ha comprobado que las dietas basadas en el consumo de fritos, grasas saturadas, procesados y bebidas azucaradas tienen un 56% más de riesgo de infarto agudo de miocardio (63). Por otra parte, la ingesta mayoritaria de verduras, frutas, granos integrales y grasas saludables (Frutos secos, aguacate...), moderada de carne, pescado y lácteos y el uso de aceite de oliva disminuye el riesgo cardiovascular. Esto se debe a sus efectos en la reducción del peso y circunferencia, de la tensión arterial y el colesterol plasmático, entre otros (62).

Sotos-Prieto M et al y Álvarez- Pitti J et al ponen énfasis en el estilo de vida mediterráneo, no solo en la dieta sino también dan importancia a la realización de ejercicio físico, el descanso adecuado y a la socialización (64, 61). La duración del sueño recomendada varía en función de la edad y se va reduciendo progresivamente, siendo de unas 10-12 horas al día en niños en edad escolar y de unas 8-10 horas en adolescentes (64).

Por otra parte, Álvarez- Pitti J et al. estudiaron los efectos de la personalización de la nutrición desde antes de la gestación ya que como se ha comentado anteriormente tanto un bajo peso materno gestacional como la ganancia excesiva se han relacionado con obesidad e hipertensión arterial en los hijos posteriormente (este último se ha asociado especialmente a la ingesta excesiva de proteínas). Además, también se sabe que los alimentos consumidos por la madre durante el embarazo influyen sobre las preferencias gustativas y el apetito de los niños. Por ello, es muy importante la adopción de medidas para asegurar el aumento adecuado de peso, así como evitar el consumo excesivo de grasas, azúcares y proteínas. Además, encontraron estudios en los que se respalda que las dietas ricas en proteínas, consiguen el mismo efecto sobre el riesgo cardiovascular que la dieta mediterránea. Respecto a las grasas, el aumento del consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y 6 mejora

los niveles de lípidos en plasma y por tanto reduce el riesgo cardiovascular. Otro estudio reveló que la disminución de peso depende más de la cantidad de calorías ingeridas y no de la distribución de macronutrientes. Es decir, de la reducción de calorías diarias (61).

Sin embargo, la dieta siempre debería adaptarse al paciente ya que además de obesidad, suelen tener otras comorbilidades asociadas como diabetes, en cuyo caso habría que reducir la ingesta de hidratos de carbono. El principal problema, es la adherencia a la dieta y quizá una de las formas de mejorarla es la introducción progresiva de los alimentos más saludables (verduras, frutas...) así como la reducción paulatina de los no saludables, para permitir al paciente su adaptación (63).

Respecto a la realización de ejercicio físico, debería combinarse el aeróbico con el anaeróbico realizando al menos de tres a cinco días a la semana, al menos 150 minutos por semana. Esto no solo ayuda a reducir el riesgo cardiovascular, sino que también mejora la aptitud cardiorrespiratoria (62).

Por último, cabe mencionar el hábito tabáquico, pues sigue siendo la principal causa de muerte prevenible en el mundo. Debería fomentarse la educación y concienciación sobre lo perjudicial que resulta en la salud, en los niños y, especialmente, en los adolescentes, pues son quienes más riesgo tienen de iniciarse en él (62).

## 8. Volviendo al caso inicial...

¿Qué podríamos haber hecho para prevenir la situación actual de este paciente?

Situación actual:

- Obesidad
- Peso 117 kg
- IMC 45 kg/m<sup>2</sup>
- Hipertensión arterial (HTA)
- Uso de BIPAP

En el período de los primeros 1.000 días, es decir, hasta los 2 años de edad se podría haber hecho hincapié en los siguientes aspectos:

- Evitar la obesidad de los padres previa al embarazo mediante una adecuada dieta y ejercicio físico, así como llevar a cabo una educación para la consolidación de hábitos de estilo de vida saludables
- Evitar una ganancia excesiva de peso materna durante la gestación para que esta no sobrepasara la considerada adecuada por el IOM (en este caso debería haber sido de 5-9 kg)
- Prolongar la lactancia materna al menos hasta el 6º mes y no introducir la alimentación complementaria hasta ese momento
- Evitar bebidas azucaradas y zumos, al menos, durante el primer año de vida

Durante la primera infancia y hasta la adolescencia, la consolidación de hábitos saludables previamente mencionada podría haber contribuido a la correcta alimentación del niño, disminuir su ansiedad por la comida, así como a fomentar la realización de ejercicio físico y a tener una adecuada calidad del sueño. De esta forma, quizá se podría haber evitado el aumento de la presión arterial.

## 9. REFLEXIÓN FINAL

La principal causa de obesidad es multifactorial y el aumento de la prevalencia en los últimos años se debe especialmente al factor ambiental (dietas poco saludables, falta de ejercicio...). La obesidad infantil constituye un problema de salud cuyo tratamiento presenta una muy baja adherencia, por lo que la principal medida que se debería tomar es la prevención. Las estrategias de prevención deben aplicarse incluso antes del embarazo, ya que el estado metabólico de los progenitores y otros factores como el tabaquismo pueden influir en su desarrollo al afectar a la denominada programación fetal. Recalcar la importancia de la ganancia adecuada de peso materno durante la gestación, así como los beneficios de la lactancia materna, la introducción de la alimentación complementaria más tardía y la promoción, adquisición y mantenimiento de hábitos saludables (dietéticos, ejercicio y de sueño) desde el inicio.

## 10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

### Fortalezas

- Se han incluido estudios de distintos diseños metodológicos, como ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones y estudios observacionales, lo que permite obtener una visión integral de la influencia de los diversos factores de riesgo en la obesidad infantil y cómo actuar sobre ellos.
- Los estudios seleccionados son recientes por lo que aporta información actualizada sobre este tema.

### Limitaciones

- Los estudios elegidos son de distintos países por lo que los pacientes son de diferentes nacionalidades. Ello puede hacer que los datos y resultados puedan no ser representativos del resto de individuos y dificulte su aplicación de manera uniforme
- Los rangos de edades de los pacientes incluidos en cada estudio no son los mismos lo que puede complicar la comparación entre ellos.

## 11. CONCLUSIONES

La prevención del desarrollo de obesidad infantil pasa por tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. Se debe promover un peso adecuado materno previo a la gestación.
2. Es necesario concienciar el aumento de peso ideal de la mujer durante la gestación ajustado al peso pregestacional.
3. Es importante el abandono del hábito tabáquico en su caso.
4. La exposición intraútero a diabetes gestacional aumenta el riesgo de obesidad infantil.
5. La lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes de vida reduce el riesgo de sobrepeso y obesidad en la infancia. Esta debería prolongarse, asociada a la alimentación complementaria hasta al menos los dos años de vida.
6. Una mayor ingesta de proteínas en la primera infancia se asocia con un IMC más elevado
7. Las bebidas azucaradas como zumos o refrescos deben evitarse durante el primer año de vida.
8. En la etapa del rebote adiposo precoz y posteriormente, es primordial la adopción de hábitos para asegurar la alimentación saludable y la realización de ejercicio físico varios días a la semana
9. Durante la adolescencia una peor calidad de sueño se relaciona con mayor riesgo metabólico por lo que es importante promover hábitos de sueño saludables.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. Compiled by. 2023 [cited 2023 Nov 13]; Available from: [www.johnclarksondesign.co.uk](http://www.johnclarksondesign.co.uk)
2. Gómez-Santi F, Lorenzo LRC. Informe nal estudio PASOS 2022-2023 Autoría: Gasol Foundation Europa. [cited 2023 Nov 13]; Available from: [www.gasolfoundation.org](http://www.gasolfoundation.org)
3. Statista [Internet]. Alemania. Marzo 2023. [Citado 13 Nov 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/634743/porcentaje-de-poblacion-de-5-a-19-anos-con-sobrepeso-por-paises-y-genero/>
4. Leone A, Vizzuso S, Brambilla P, Mameli C, Ravella S, De Amicis R, et al. Evaluation of Different Adiposity Indices and Association with Metabolic Syndrome Risk in Obese Children: Is there a Winner? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Nov 13];21(11). Available from: doi: [10.3390/ijms21114083](https://doi.org/10.3390/ijms21114083)
5. Rivero-Rodríguez I, Martínez-Pérez J, Aballe-Campos M, Ramírez-Pupo F, Ortíz-González L. Parámetros antropométricos en niños malnutridos por exceso que asisten al seminternado “Camilo Cienfuegos”, en Puerto Padre. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2023 [citado 14 Nov 2023]; 48 Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3292>
6. Bueno Lozano G, Moreno Aznar L.A. Obesity: Childhood Obesity. *Encycl Hum Nutr*. [Internet] 2013 Jan 1 [citado 13 Nov 2023];3–4: 580-589. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821848-8.00143-8>
7. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2023 Nov 13];102(3):709. Disponible en DOI: [10.1210/jc.2016-2573](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573)
8. Prevención de la obesidad infantil y juvenil. 1º Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España; 2007; [Internet] [citado 13 de Nov de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/PrevencionObesidad.pdf>

9. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;12(May)[cited 2023 Nov 15]:1–14.
10. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley GD. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment and management. *The Lancet* [Internet] May 2022 [Cited 2023 Nov 14]. 10;5: 351-365. Disponible en: DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00047-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00047-X)
11. Martos-Moreno G.Á, Argente J. Obesidades en la infancia. *Pediatr Integral* [Internet]. 2020 [Cited 2023 Nov 11]. XXIV (4): 220-230. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-06/obesidades-en-la-infancia/>
12. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 14]; 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>
13. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 May [cited 2023 Nov 17] 13;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358. PMID: 31085992; PMCID: PMC6539070.
14. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med* [Internet]. 2016 Jun [cited 2023 Nov 18];50(6):761-779. doi: 10.1016/j.amepre.2015.11.012.
15. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg Cavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzezinski M, Lurbe E, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients* [Internet] 2021 [citado Nov 18 2023]; volumen 13 (número 4176). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13114176>
16. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gunderson EP, Gillman MW. Short Sleep Duration in Infancy and Risk of Childhood Overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2008; 162(4):305–311. doi:10.1001/archpedi.162.4.305
17. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JPW, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body Composition in Children and Adolescents Born after in Vitro Fertilization or Spontaneous Conception. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2007 [consultado Dic 8 2023]; 92 (9): 3.417–3.423. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2896>
18. García-Mérida MJ, Castell-Miñana M. Obesidad infantil: la otra pandemia. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2023. p. 127-

139. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/pag\\_127\\_139\\_obesidad\\_infantil.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/pag_127_139_obesidad_infantil.pdf)
19. Laclaustra-Gimeno M, Bergua-Martínez C, Pascual-Calleja I, Casanovas Lenguas J.A. Síndrome metabólico: retos y esperanzas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005 [Citado Dic 8 2023]; 5:3D-10D. Disponible en: [S1131358705741145.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/pag_127_139_obesidad_infantil.pdf)
20. Moreno-Aznar LA, Lorenzo-Garrido H. Obesidad infantil. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2023 [Citado Dic 8 2023];1:535-542. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/43\\_obesidad.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/43_obesidad.pdf)
21. Vío del Río F. Obesidad Infantil. Una pandemia invisible. Llamado urgente a la acción. *Permanyer* [Internet]. 2023 [cited Dic 8 2023]. Disponible en: <https://inta.uchile.cl/dam/jcr:d2a80cd1-5a73-4978-87cd-e9a731b90750/Libro%20Obesidad%20Infantil%20Dr.%20Fernando%20Vio.pdf>
22. De-Jongh González O, Escalante-Izeta EI, Ojeda García A. Comprendiendo la obesidad infantil como una condición bio-psico-social. *Rev. Cuba. Psicol.* [Internet]. 20 de enero de 2023 [citado 15 de diciembre de 2023]; 4 (6). Disponible en: <https://revistas.uh.cu/psicocuba/article/view/311>
23. Shaban MA, AbouKhatwa MM, Saifullah AA, Hareez Syahmi M, Mosaad M, Elrggal ME, Dehele IS, Elnaem MH. Risk Factors, Clinical Consequences, Prevention, and Treatment of Childhood Obesity. *Children (Basel).* 2022; 9(12):1975. doi: 10.3390/children9121975.
24. Savage JS, Hohman EE, McNitt KM, Pauley AM, Leonard KS, Turner T, Pauli JM, Gernand AD, Rivera DE, Symons Downs D. Uncontrolled Eating during Pregnancy Predicts Fetal Growth: The Healthy Mom Zone Trial. *Nutrients.* 2019;11(4):899. doi: 10.3390/nu11040899.
25. Kunath J, Günther J, Rauh K, Hoffmann J, Stecher L, Rosenfeld E, Kick L, Ulm K, Hauner H. Effects of a lifestyle intervention during pregnancy to prevent excessive gestational weight gain in routine care - the cluster-randomised GeliS trial. *BMC Med.* 2019;17(1):5. doi: 10.1186/s12916-018-1235-z.
26. Ortiz-Félix RE, Cárdenas-Villarreal VM, Miranda-Félix PE, Guevara-Valtíer MC. Impact of a prenatal education intervention in pregnant women to prevent overweight in infants. *Gac Med Mex.* 2021;157(1):3-9. doi: 10.24875/GMM.M21000529.
27. Wu S, Jin J, Hu KL, Wu Y, Zhang D. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(12):2383. doi: 10.3390/nu14122383

28. Mannino A, Sarapis K, Mourouti N, Karaglani E, Anastasiou CA, Manios Y, Moschonis G. The Association of Maternal Weight Status throughout the Life-Course with the Development of Childhood Obesity: A Secondary Analysis of the Healthy Growth Study Data. *Nutrients*. 2023;15(21):4602. doi: 10.3390/nu15214602.
29. Sneed NM, Heerman WJ, Shaw PA, Han K, Chen T, Bian A, Pugh S, Duda S, Lumley T, Shepherd BE. Associations Between Gestational Weight Gain, Gestational Diabetes, and Childhood Obesity Incidence. *Matern Child Health J*. 2024;28(2):372-381. doi: 10.1007/s10995-023-03853-8.
30. Zeng J, Shen F, Zou ZY, Yang RX, Jin Q, Yang J, Chen GY, Fan JG. Association of maternal obesity and gestational diabetes mellitus with overweight/obesity and fatty liver risk in offspring. *World J Gastroenterol*. 2022;28(16):1681-1691. doi: 10.3748/wjg.v28.i16.1681.
31. Mas-Parés B, Xargay-Torrent S, Gómez-Vilarrubla A, Carreras-Badosa G, Prats-Puig A, De Zegher F, Ibáñez L, Bassols J, López-Bermejo A. Gestational Weight Gain Relates to DNA Methylation in Umbilical Cord, Which, In Turn, Associates with Offspring Obesity-Related Parameters. *Nutrients*. 2023;15(14):3175. doi: 10.3390/nu15143175.
32. Lowe Jr. WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(3):372–80. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
33. Stanislawski, M.A.; Litkowski, E.; Fore, R.; Rifas-Shiman, S.L.; Oken, E.; Hivert, M.-F.; Lange, E.M.; Lange, L.A.; Dabelea, D.; Raghavan, S. Genetic Interactions with Intrauterine Diabetes Exposure in Relation to Obesity: The EPOCH and Project Viva Studies. *Pediatr. Rep*. 2021; 13: 279–288. <https://doi.org/10.3390/pediatric13020036>
34. Desoye G, Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Prog Lipid Res*. 2021;81:101082. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101082
35. Ruiz-Palacios M, Prieto-Sánchez MT, Ruiz-Alcaraz AJ, Blanco-Carnero JE, Sanchez-Campillo M, Parrilla JJ, Larqué E. Insulin Treatment May Alter Fatty Acid Carriers in Placentas from Gestational Diabetes Subjects. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1203. doi: 10.3390/ijms18061203
36. Meek CL. An unwelcome inheritance: childhood obesity after diabetes in pregnancy. *Diabetologia*. 2023;66(11):1961-1970. doi: 10.1007/s00125-023-05965-w.

37. Gingras V, Aris IM, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert MF. Timing of Complementary Feeding Introduction and Adiposity Throughout Childhood. *Pediatrics* 2019; 144 (6): e20191320. 10.1542/peds.2019-1320
38. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Totzauer M. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Semin Perinatol.* 2019;43(7):151153. doi: 10.1053/j.semperi.2019.06.001.
39. Hellmuth C, Uhl O, Kirchberg FF, Grote V, Weber M, Rzehak P, Carlier C, Ferre N, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Effects of Early Nutrition on the Infant Metabolome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;85:89-100. doi: 10.1159/000439491.
40. Mennella JA, Li Y, Bittinger K, Friedman ES, Zhao C, Li H, Wu GD, Trabulsi JC. The Macronutrient Composition of Infant Formula Produces Differences in Gut Microbiota Maturation That Associate with Weight Gain Velocity and Weight Status. *Nutrients.* 2022;14(6):1241. doi: 10.3390/nu14061241.
41. Mennella JA, Smethers AD, Decker JE, Delahanty MT, Stallings VA, Trabulsi JC. Effects of Early Weight Gain Velocity, Diet Quality, and Snack Food Access on Toddler Weight Status at 1.5 Years: Follow-Up of a Randomized Controlled Infant Formula Trial. *Nutrients.* 2021;13(11):3946. doi: 10.3390/nu13113946.
42. Clayton PK, Putnick DL, Trees IR, Ghassabian A, Tyriss JN, Lin TC, Yeung EH. Early Infant Feeding Practices and Associations with Growth in Childhood. *Nutrients.* 2024;16(5):714. doi: 10.3390/nu16050714.
43. Mantzorou M, Papandreou D, Vasios GK, Pavlidou E, Antasouras G, Psara E, Taha Z, Poullos E, Giaginis C. Exclusive Breastfeeding for at Least Four Months Is Associated with a Lower Prevalence of Overweight and Obesity in Mothers and Their Children after 2-5 Years from Delivery. *Nutrients.* 2022;14(17):3599. doi: 10.3390/nu14173599
44. Usheva N, Lateva M, Galcheva S, Koletzko BV, Cardon G, De Craemer M, Androutsos O, Kotowska A, Socha P, Moreno LA, Manios Y, Iotova V, On Behalf Of The ToyBox-Study Group. Breastfeeding and Overweight in European Preschoolers: The ToyBox Study. *Nutrients.* 2021;13(8):2880. doi: 10.3390/nu13082880.
45. Switkowski KM, Gingras V, Rifas-Shiman SL, Oken E. Patterns of Complementary Feeding Behaviors Predict Diet Quality in Early Childhood. *Nutrients.* 2020;12(3):810. doi: 10.3390/nu12030810.

46. Switkowski KM, Jacques PF, Must A, Fleisch A, Oken E. Associations of protein intake in early childhood with body composition, height, and insulin-like growth factor I in mid-childhood and early adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(4):1154-1163. doi: 10.1093/ajcn/nqy354.
47. Hu J, Aris IM, Lin PD, Rifas-Shiman SL, Perng W, Woo Baidal JA, Wen D, Oken E. Longitudinal associations of modifiable risk factors in the first 1000 days with weight status and metabolic risk in early adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113(1):113-122. doi: 10.1093/ajcn/nqaa297.
48. Stoner L, Castro N, Signal L, Skidmore P, Faulkner J, Lark S, Williams MA, Muller D, and Harrex H. Sleep and Adiposity in Preadolescent Children: The Importance of Social Jetlag. *Childhood Obesity* 2018; 14(3):158-164. doi: 10.1089/chi.2017.0272.
49. Cespedes FEM, Quante M, Rifas-Shiman SL, Redline S, Oken E, Taveras EM. Objective Sleep Characteristics and Cardiometabolic Health in Young Adolescents. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20174085. doi: 10.1542/peds.2017-4085
50. Gale EM, Williams A.J, Cecil J.E. The relationship between multiple sleep dimensions and obesity in adolescents: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2024; 73: 1087-0792, <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101875>
51. Pompeia S, Panjeh S, Louzada FM, D'Almeida V, Hipolide DC, Cogo-Moreira H. Social jetlag is associated with adverse cardiometabolic latent traits in early adolescence: an observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1085302. doi: 10.3389/fendo.2023.1085302
52. Güemes-Hidalgo M, Muñoz-Calvo M.T. Obesidad en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral.* 2015; XIX (6): 412-427
53. Zhang Y, Yuan X, Yang X, Lin X, Cai C, Chen S, Ai Z, ShangGuan H, Wu W, Chen R. Associations of Obesity With Growth and Puberty in Children: A Cross-Sectional Study in Fuzhou, China. *Int J Public Health.* 2023;68:1605433. doi: 10.3389/ijph.2023.1605433.
54. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Obesidad infantil y pubertad precoz central. *Endocrinol frontal (Lausana).* 18 de noviembre de 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871.
55. Stathori G, Tzounakou AM, Mastorakos G, Vlahos NF, Charmandari E, Valsamakis G. Alterations in Appetite-Regulating Hormones in Girls with Central Early or Precocious Puberty. *Nutrients.* 2023;15(19):4306. doi: 10.3390/nu15194306
56. Resende CMM, Silva HAMD, Campello CP, Ferraz LAA, de Lima ELS, Beserra MA, Muniz MTC, da Silva LMP. Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in

children and adolescent obesity: A systematic review. *Nutrition*. 2021;91-92:111474. doi: 10.1016/j.nut.2021.111474.

57. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwan R, Rahman MR, Neelotpol S. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113285. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113285.

58. Khwanchuea R, Punsawad C. Associations Between Body Composition, Leptin, and Vitamin D Varied by the Body Fat Percentage in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:876231. doi: 10.3389/fendo.2022.876231.

59. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2019;11(4):794. doi: 10.3390/nu11040794.

60. Macknin M, Stegmeier N, Thomas A, Worley S, Li L, Hazen SL, Tang WHW. Three Healthy Eating Patterns and Cardiovascular Disease Risk Markers in 9 to 18 Year Olds With Body Mass Index >95%: A Randomized Trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 2021 Oct;60(11-12):474-484. doi: 10.1177/00099228211044841. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34546139; PMCID: PMC8919177.

61. Alvarez-Pitti J, de Blas A, Lurbe E. Innovations in Infant Feeding: Future Challenges and Opportunities in Obesity and Cardiometabolic Disease. *Nutrients*. 2020 Nov 14;12(11):3508. doi: 10.3390/nu12113508

62. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Lubans DR, Henriksson P, Torres-Lopez LV, Rodriguez-Ayllon M, et al. Effects of an Exercise Program on Cardiometabolic and Mental Health in Children With Overweight or Obesity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7):e2324839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24839

63. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022 Jan-Feb;70:8-15. doi: 10.1016/j.pcad.2021.12.001.

64. Sotos-Prieto M, Ortolá R, Ruiz-Canela M, Garcia-Esquinas E, Martínez-Gómez D, Lopez-Garcia E, Martínez-González MÁ, Rodriguez-Artalejo F. Association between the Mediterranean lifestyle, metabolic syndrome and mortality: a whole-country cohort in Spain. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jan 5;20(1):5. doi: 10.1186/s12933-020-01195-1.

