

Miriam Latorre Millán

Ingesta dietética y patrones de
alimentación en niños y
adolescentes con sobrepeso y
obesidad y su relación con
marcadores de estrés oxidativo,
inflamción, y daño endotelial

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

Rupérez Cano, Azahara Iris
Bueno Lozano, María Gloria

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

INGESTA DIETÉTICA Y PATRONES DE
ALIMENTACIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
CON SOBREPESO Y OBESIDAD Y SU RELACIÓN
CON MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO,
INFLAMCIÓN, Y DAÑO ENDOTELIAL

Autor

Miriam Latorre Millán

Director/es

Rupérez Cano, Azahara Iris
Bueno Lozano, María Gloria

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Pediatría, Radiología y Medicina Física

2019

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN MEDICINA

“Ingesta dietética y patrones de alimentación en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad y su relación con marcadores de estrés oxidativo, inflamación, y daño endotelial”

Tesis Doctoral presentada por:

MIRIAM LATORRE MILLÁN

Bajo la dirección de las doctoras:

MARIA GLORIA BUENO LOZANO

AZAHARA IRIS RUPÉREZ CANO



**Universidad
Zaragoza**

Departamento de Pediatría, Radiología y
Medicina Física
Departamento de Fisiatría y Enfermería



Grupo de investigación GENUUD
(Growth, Exercise, Nutrition and Development)

*“El doctor del futuro no tratará más al ser humano con drogas;
curará y prevendrá las enfermedades con la nutrición”.*

Thomas A. Edison.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	1
FINANCIACIÓN Y BECAS.....	3
ABREVIATURAS.....	4
LISTADO DE TABLAS	7
LISTADO DE FIGURAS	8
RESUMEN GENERAL	11
INTRODUCCIÓN	19
OBESIDAD INFANTO-JUVENIL.....	21
Definición e importancia	21
Diagnóstico y clasificación.....	21
Prevalencia	24
Etiología.....	27
Factores etiológicos dietéticos.....	29
Prevención.....	30
Tratamiento dietético	32
Complicaciones de la obesidad y alteraciones metabólicas asociadas.....	32
ALTERACIONES METABÓLICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD: MECANISMOS Y BIOMARCADORES.....	39
Tejido adiposo como órgano endocrino	40
Tejido adiposo y biomarcadores: alteraciones relacionadas con la obesidad.....	40
Adipoquinas.....	43
Estrés oxidativo	47
Inflamación.....	53
Daño endotelial.....	58
ESTADO NUTRICIONAL Y SALUD:	63
Epidemiología nutricional	63
Dieta, obesidad, estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial	64
Valoración de la composición corporal.....	70
Recomendaciones nutricionales y dietéticas para niños y adolescentes	76
Valoración de la ingesta dietética	80
Patrones dietéticos y clústeres	86
Patrones y hábitos dietéticos en España.....	89

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	95
Antecedentes y justificación	97
OBJETIVOS	99
Objetivo general.....	101
Objetivos específicos.....	101
METODOLOGÍA.....	103
Diseño experimental	105
Factores sociodemográficos.....	107
Maduración sexual.....	108
Actividad física.....	108
Composición corporal	109
Antropometría.....	109
Impedancia bioeléctrica (BIA)	111
Tensión arterial	112
Determinaciones analíticas	112
Análisis bioquímicos generales	113
Determinación de marcadores de estrés oxidativo	113
Determinación de adipocinas, marcadores de inflamación, de daño endotelial y de riesgo cardiovascular.....	114
Hematimetría y recuento leucocitario	115
Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.....	115
Revisión y preparación de la base de datos	116
Análisis estadístico	119
Clústeres dietéticos	120
RESULTADOS	123
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	125
FRECUENCIAS DE CONSUMO DE ALIMENTOS.....	128
CLÚSTERES DIETÉTICOS	137
Frecuencias de consumo de alimentos	137
Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento	141
Composición corporal	151
Biomarcadores de salud cardiometabólica.....	160
Biomarcadores de estrés oxidativo.....	165
Adipocinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial.....	168

DISCUSIÓN.....	175
Características descriptivas de la población estudiada.....	177
Frecuencias de consumo de alimentos.....	178
Clústeres dietéticos.....	181
Clústeres dietéticos y variables de composición corporal	183
Clústeres dietéticos y biomarcadores	187
Clústeres dietéticos y variables de salud cardiometabólica	187
Clústeres dietéticos y biomarcadores de estrés oxidativo.....	190
Clústeres dietéticos, adipocinas y biomarcadores de inflamación.....	190
Clústeres dietéticos, y marcadores de daño endotelial	191
Limitaciones	194
Fortalezas	195
Reflexiones finales.....	196
Implicaciones para la salud pública.....	197
CONCLUSIONES	200
BIBLIOGRAFÍA.....	204
Bibliografía	206
ANEXOS	248
Anexos de cumplimiento de normativas éticas	250
Hojas de información a los participantes (casos y controles).....	250
Consentimiento informado	252
Cuaderno de recogida de datos	254
<i>CURRÍCULUM VITAE</i>	289

AGRADECIMIENTOS

A Gloria y a Luis, por darme la oportunidad de trabajar en el grupo GENUD, e invitarme a plantar en su maceta de la Universidad de Zaragoza esta semilla que finalmente germinó de la espinita clavada desde hace tantos años, -y por supuesto, también a Jimena, mi estrellita fugaz, por ponerme en contacto con ellos,

A las madrinas de esta criatura, Azahara y Gloria, por ofrecerse a prestarme su experiencia, guiarme y aconsejarme sabiamente,

A los maestros que me marcaron haciendo una necesidad inherente a mi persona el cuestionar, experimentar e investigar el funcionamiento del universo y del ser humano: Doña Rita en el colegio (ciencias), Jesús Peña en el instituto (filosofía), José Carlos Pérez en la universidad (fisiología), mi madre, la gran maestra que eligió instruirme y servirme de ejemplo durante toda su vida, así como a todos mis pacientes por todo lo que me han enseñado y motivado a aprender,

A todos los profesores e investigadores de la Universidad del País Vasco con los que me inicié en el mundo de la investigación, especialmente a Enrique Echevarría, y también a Pedro Ramos, que en paz descanse. Igualmente, a mis compañeros de aquellos maravillosos años, que aún siguen ahí como amigos en la distancia, especialmente a Lorena y a Kiko,

A todos los compañeros de GENUD, por su acogida y apoyo, desde los comienzos del rodaje en el laboratorio de composición corporal, en especial a Alba y a Esther por su inestimable ayuda con la estadística, así como a Cris y Mary, compañeras desde el máster,

A los niños que han participado en el estudio y a sus familias,

A mis compañeros en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, sobre todo a los de “trincheras” -Gloria, Gonzalo y Marta-, por facilitar el trabajo de campo, así como a las compañeras de la Unidad de Investigación, al resto de facultivos involucrados y al personal colaborador en otros ámbitos, como el de administración, y especialmente al de enfermería que realizó las extracciones, por su paciencia con los niños y sus familias,

A todo el equipo de investigadores que diseñaron y trabajaron en el desarrollo del proyecto madre del que brota esta tesis (GENOBOX), también desde otros centros, por la excelente comunicación y su apoyo continuo en todas las etapas, especialmente a los más grandes por iniciarlo -Rosaura, Mercedes, Chiqui, Ángel y Luis-, pero también a todos los que lo han hecho posible...: hacemos una larga lista, compañeros!

A todos los profesionales con los que trabajé durante mi estancia en la Unidad de Investigación del Hospital San Jorge de Huesca -especialmente a los compañeros viajeros del Servicio de Apoyo Metodológico y Estadístico (SAME) del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)-; junto a vosotros aprendí a través de multitud de enfoques desde muchas disciplinas sanitarias, no solo sobre investigación, sino también sobre innovación, gestión, documentación...

Y no solo al SAME, también a muchas otras personas del IACS, y del IIS por su apoyo y confianza en tantos momentos,

A mi bibliotecaria, Visi –toda una *crack*-, y a todos los autores e investigadores que han sido mi fuente de inspiración y referencia,

A los compañeros de la Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Aragón (en especial a Miriam, Alberto, Carmen y Juan Pablo), del Instituto Carlos III de Madrid (Amparo, Alin, Clara), y del Hospital Universitario Miguel Servet (Ana, Manuel, Antonio, Nieves, Pilar, Yolanda...), por darme la oportunidad de trabajar con ellos en un proyecto H2020 y con la OMS, y por tantos buenos momentos a su lado,

A Ómica y al servicio médico de Saica (Toño, María), por permitirme aplicar mi aprendizaje desarrollando mis ideas y ampliar mi zona de confort más allá de la clínica y de la investigación,

A mi familia, y especialmente a mis “tullidos” que, sobre todo en los últimos meses y semanas de redacción de la tesis, (con esos indeseados pies y piernas rotos), me han hecho consciente de que mis límites están más allá de lo que me sentía capaz en algunos momentos: sacar adelante esta tesis doctoral, trabajar como investigadora en varios hospitales, como D-N en varios centros sanitarios, un servicio médico de empresa y varios clubs deportivos, así como cuidar de mi familia, y dejarme cuidar de vez en cuando, por todo vuestro apoyo, paciencia y por ese “...y un poquito también”,

A mis otras familias, mis “estrellas”, “vikingos”, “gentuCEA”, y resto de amigos aventureros, por ser mi válvula de escape durante la gestación de este proyecto y muchos otros, y entender mi retiro transitorio de nuestro Valhala terrenal (montañas, barrancos, paredes y cuevas) que volverá a ser disfrutado a buen ritmo en cuanto concluya este parto); vuestra valkiria asalta montes ya casi está de vuelta... ¡Skäll!

A mi otro gran sustento vital: músicos en número incontable que han participado en la casi interminable banda sonora que me ha acompañado en este proceso,

Y por supuesto, a ti también lector, por aumentar el valor de este texto.

A todos vosotros:

GRACIAS.

FINANCIACIÓN Y BECAS

El presente trabajo ha sido realizado en el marco de varios proyectos que recibieron fondos del Ministerio de Ciencia e Innovación (GENOBOX FIS11/01425, PI11/02042, PI11/02059; PUBMEP PI16/00871, PI16/01301, PI16/012) y de las redes SAMID (RD08/0072/0028) y CIBERON (CB15/00131, CB15/00043).

Durante el desarrollo del mismo, la directora Azahara Iris Rupérez Cano, recibió una Ayuda Juan de la Cierva Formación (FJCI-2014-19795).

Así mismo, la doctoranda, Miriam Latorre Millán, recibió dos Becas Ballabriga para realizar dos comunicaciones orales en los XVII y XIX Congresos de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición, Alimentación y Pediatría (SEINAP), Madrid, 2017 y 2019.

ABREVIATURAS

κ	Coeficiente kappa de Cohen
χ^2	Chi cuadrado (coeficiente de contingencia cuadrática)
8OH-dG	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGL	Ácidos grasos libres
AHA	American Heart Association
ALT	Alanina transaminasa
AMPK	Proteína quinasa activada por adenosin monofosfato
ANCOVA	Análisis de la covarianza
ANOVA	Análisis de la varianza
ANGPTL2	Agonista 2 de la angiopoietina (<i>Angiopoietin-like 2</i>)
AOX	Antioxidante
APAI	Polimorfismo concreto del IGF2
aPAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1 activado (<i>active plasminogen activator inhibitor 1</i>)
APOA	Apolipoproteína A
APOB	Apolipoproteína B
AST	Aspartato transaminasa
BIA	Análisis de impedancia bioeléctrica (<i>bioelectrical impedance analysis</i>)
Ca ²⁺ -ATPasa	Calcio adenosin trifosfatasa
CAT	Capacidad antioxidante total
CCL2	Quimioquina (motivo C-C) ligando 2 (<i>chemokine (C-C motif) ligand 2</i>)
CEHQ-FFQ	Cuestionario de hábitos alimentarios para niños – sección de frecuencia de alimentos (<i>Children's Eating Habits Questionnaire – Food Frequency section</i>)
CEICA	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
CRP	Proteína reactiva C (de alta sensibilidad)
CuZn-SOD	Superóxido dismutasa con cobre y zinc
DEXA	Absorciometría de rayos X de energía dual (<i>dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
DHA	Ácido docosaexaenoico (<i>docosahexaenoic acid</i>)
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
EC-SOD	Superóxido dismutasa extracelular
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Ácido etilendiamintetra-acético (<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
EPA	Ácido eicosapentaenoico (<i>eicosapentaenoic acid</i>)
EUROSTAT	Oficina Europea de Estadística
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (<i>Food and Agriculture Organization</i>)
FC	Frecuencia de Consumo
FIZZ	Moléculas de la Zona Inflamatoria
FSH	Hormona estimulante del folículo (follicle stimulating hormone)
GENUD	Crecimiento, ejercicio, nutrición y desarrollo (<i>Growth, exercise, nutrition and development</i>)
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa

GPCOI	Guía de Práctica Clínica sobre la prevención y tratamiento de la Obesidad Infantil
GPXs	Glutación peroxidasas
GR	Glutación reductasa
GSH	Glutación reducido (<i>reduced glutathione</i>)
GSSG	Glutación oxidado (<i>oxidized glutathione</i>)
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
Hb	Hemoglobina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (<i>high-density lipoprotein</i>)
HDLc	Colesterol en lipoproteínas de alta densidad (<i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
HGF	Factor de crecimiento del hepatocito (<i>hepatocyte growth factor</i>)
HOMA-IR	Modelo de homeostasis de evaluación de la resistencia a la insulina (<i>homeostasis model assessment for insulin resistance</i>)
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Índice cintura / cadera
ICE	Índice cintura / estatura
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
IMG	Índice de masa grasa
IMLG	Índice de masa libre de grasa
IOTF	Grupo de trabajo internacional de la obesidad (<i>International Obesity Task Force</i>)
IR	Resistencia a la Insulina
ISCED	Clasificación Internacional Normalizada de Educación (<i>International Standard Classification of Education</i>)
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (<i>low-density lipoprotein</i>)
LDLc	Colesterol en lipoproteínas de baja densidad (<i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLox	Lipoproteína de baja densidad oxidada
LH	Hormona luteinizante (<i>luteinizing hormone</i>)
L-OOH	Lipoperóxidos
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (<i>monocyte chemoattractant protein -1</i>)
MG	Masa grasa
MLG	Masa libre de grasa
MMP-9	Metalopeptidasa de matriz 9 (<i>matrix metalloproteinase 9</i>)
MnSOD	Superóxido dismutasa con manganeso
MPO	Mieloperoxidasa
MTP-2	Proteína microsomal transferidora de triglicéridos (<i>Microsomal triglyceride transfer protein -2</i>)
NAOS	Nutrición, Actividad física y prevención de la Obesidad
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (<i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NAFLD	Enfermedad hepática grasa no alcohólica (<i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NAMPT	Nicotinamida fosforibosiltransferasa (<i>nicotinamide phosphoribosyltransferase</i>)

NCEPT-ATP III	Panel III de tratamiento del Programa Nacional de Educación de Colesterol de Adultos (<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>)
NGF	Factor de crecimiento nervioso (<i>nerve growth factor</i>)
O ₂ ⁻	Anión superóxido
OH [·]	Radical hidroxilo
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Occidental – saludable (cluster)
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (<i>plasminogen activator inhibitor 1</i>)
PAOS	Programa de Autoregulación de la publicidad de los alimentos
PCA	Análisis de componentes principales (<i>principal components analysis</i>)
PERSEO	Programa Educativo de Referencia para la Salud
PD	Procesado y Dulce (cluster)
POMC	Propiomelanocortina
PON-1	Paraoxonasa 1
PONs	Paraoxonasas
PUFA	Ácido graso poliinsaturado (<i>poly unsaturated fatty acid</i>)
PPAR-γ	Receptor gamma de proliferación de peroxisomas activado (<i>peroxisome proliferator activated receptor gamma</i>)
PRDXs	Peroxiredoxinas(<i>peroxiredoxins</i>)
QUICKI	Índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina (<i>quantitative insulin sensitivity check index</i>)
RBP4	Proteína de unión al retinol 4 (<i>retinol binding protein 4</i>)
RCV	Riesgo cardiovascular
ROS	Especies reactivas del oxígeno (<i>reactive oxygen species</i>)
SAR	Sistema Renina Angiotensina
SDA	Sistema de defensa antioxidante (<i>antioxidant defense system</i>)
SFRP5	Proteína Frizzled 5 secretada (<i>secreted frizzled-related protein 5</i>)
sICAM-1	Molécula soluble de adhesión intercelular (<i>Soluble Intercellular adhesion molecule-1</i>)
SM	Síndrome Metabólico
SOCS-3	Proteína supresora de la señalización por citoquinas 3 (<i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>)
SOD	Superóxido dismutasa
SPSS	Paquete estadístico para las ciencias sociales (<i>Statistical Package for the Social Science</i>)
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
sVCAM-1	Molécula soluble de adhesión a células vasculares (<i>Soluble vascular cell adhesion molecule 1</i>)
TA	Tensión arterial
TAC	Capacidad antioxidante total (<i>Total antioxidant capacity</i>)
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TG	Triglicéridos
tPAI-1	Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1, total (<i>total plasminogen activator inhibitor-1</i>)
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa (<i>tumor necrosis factor alfa</i>)

LISTADO DE TABLAS

1. Estimaciones diarias, por edad y por género, de las calorías y porciones recomendadas para cereales, fruta, verdura, y leche ¹.
2. Recomendaciones de frecuencias de consumo de alimentos en los escolares ².
3. Aspectos sobre el encuestado en la valoración de la dieta en niños y adolescentes ³.
4. Ventajas y desventajas de los instrumentos de valoración de la dieta ⁴.
5. Descripción de los alimentos incluidos en la composición de los ítems alimentarios estudiados.
6. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según categoría ponderal.
7. Frecuencias semanales de consumo de alimentos según categoría ponderal.
8. Frecuencias semanales de consumo de alimentos según categoría ponderal y género.
9. Frecuencias semanales de consumo de alimentos según categoría ponderal y edad.
10. Frecuencias de consumo de alimentos según pertenencia a clústeres.
11. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según pertenencia a clústeres.
12. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según pertenencia a clústeres y género.
13. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según pertenencia a clústeres y edad.
14. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento en varones, según pertenencia a clústeres y edad.
15. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.
16. Composición corporal según pertenencia a clústeres
17. Composición corporal según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.
18. Composición corporal según pertenencia a clústeres y género.
19. Composición corporal según pertenencia a clústeres y edad.
20. Composición corporal en varones según pertenencia a clústeres y edad.
21. Composición corporal en mujeres según pertenencia a clústeres y edad.
22. Marcadores de salud cardiometabólica según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.
23. Marcadores de salud cardiometabólica en varones según pertenencia a clústeres y edad.
24. Marcadores de salud cardiometabólica en mujeres según pertenencia a clústeres y edad.
25. Marcadores de estrés oxidativo según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.
26. Marcadores de estrés oxidativo en varones según pertenencia a clústeres y edad.
27. Marcadores de estrés oxidativo en mujeres según pertenencia a clústeres y edad.
28. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.
29. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en varones, según pertenencia a clústeres y edad.
30. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

LISTADO DE FIGURAS

1. Puntos de corte internacionales para el sobrepeso y la obesidad para cada género, correspondientes al índice de masa corporal de 25 y 30 kg/m² a la edad de 18. Adaptado de Cole *et al.*, *BJM*, 2000 ⁵.
2. IMC promedio (kg/m²), en niños y adolescentes (de 5 a 19 años). Adaptada de WHO, página web, 2016 ⁶.
3. Prevalencia de obesidad (IMC >2DE) en niños y adolescentes (de 5 a 19 años). OMS, página web, 2016 ⁶.
4. Prevalencia de sobrepeso (IMC >1DE) en niños y adolescentes (de 5 a 19 años). OMS, página web, 2016 ⁶.
5. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) en España (IMC > +1 y +2 desviación estándar por encima de la mediana). OMS, página web, 2016 ⁶.
6. Prevalencia por país del sobrepeso (sin incluir obesidad), obesidad (sin incluir obesidad severa) y obesidad severa, en niños europeos de 6 a 9 años, basadas en las definiciones de la OMS. Adaptada de Spinelli *et al.*, *Obes Facts*, 2019 ⁷.
7. Principales complicaciones de la obesidad infanto-juvenil. Tojo R, *et al.*, 2008. Modificado de Ebbeling CB ⁸.
8. Modulación fenotípica del tejido adiposo. Adaptada de Ouchi N *et al.*, *Nat Rev Immunol*, 2011 ⁹.
9. Esquema representando el origen de las ROS y la inflamación en el contexto de la obesidad. Adaptada de Ruperez AI, Universidad de Granada, 2014 ¹⁰.
10. Consecuencias del desequilibrio energético. De Ferranti *et al.*, *Clinical Chemistry*, 2008 ¹¹.
11. Sistemas de producción y eliminación de estrés oxidativo.
12. Progresión potencial del estrés oxidativo relacionado con la obesidad y el desarrollo de la enfermedad durante la vida. Adaptada de Vincent HK *et al.*, *Diabetes Obes Metab*, 2007 ¹².
13. Modelo multi-compartimental de composición corporal. Tojo R *et al.*, MSC, 2007 ¹³.
14. Cambios en la composición grasa a lo largo de la vida. Adaptada de Warren, *Blackwell Scientific Publications*, 1997 ¹⁴.
15. Hidratación de la masa libre de grasa, según la edad. MLG: masa libre de grasa. Adaptada de Heymsfield *et al.*, *J Parenter Enteral Nutr*, 1994 ¹⁵.
16. Pirámide de la Dieta mediterránea. Fundación Dieta Mediterránea, página web, 2019 ¹⁶.
17. Pirámide de la dieta atlántica: saludable, funcional y bioactiva. Fundación Dieta Atlántica, Universidad de Santiago de Compostela, 2009 ¹⁷.
18. Resumen del protocolo del estudio.
19. Protocolo estándar de la tecnología XMap para los kits LINCOpex (esquema de Alcalá-Berjano J).
20. Evolución del tamaño muestral durante la revisión de la relevancia y calidad de sus datos.
21. Estadío puberal según categoría ponderal.
22. Frecuencias semanales de consumo de alimentos en las categorías ponderales.
23. Frecuencias semanales de consumo de alimentos en las categorías de género, según categoría ponderal.
24. Frecuencias semanales de consumo de alimentos en las categorías de edad, según categoría ponderal.

25. Frecuencias relativas de consumo de alimentos en el clúster “occidental – saludable”.
26. Frecuencias relativas de consumo de alimentos en el clúster “procesado y dulce”.
27. Estadío puberal según pertenencia a clústeres.
28. Estadío puberal según pertenencia a clústeres y género.
29. Estadío puberal según pertenencia a clústeres y edad.
30. Estadío puberal en los varones según pertenencia a clústeres y edad.
31. Estadío puberal en las mujeres según pertenencia a clústeres y edad.
32. Composición corporal según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.
33. Composición corporal según pertenencia a clústeres género y edad.
34. Marcadores de salud cardiometabólica según pertenencia a clústeres, categoría ponderal, género y edad.
35. Marcadores de estrés oxidativo según pertenencia a clústeres, categoría ponderal, género y edad.
36. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial según pertenencia a clústeres, categoría ponderal.
37. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en varones, según pertenencia a clústeres y edad.
38. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

RESUMEN GENERAL

Introducción

La obesidad y el sobrepeso se pueden definir como una acumulación anormal y excesiva de grasa, manifestada por un exceso de peso y volumen corporales, que puede ser perjudicial para la salud ¹⁸. Frecuentemente, los niños y adolescentes con obesidad también presentan un estado inflamatorio crónico y un elevado estrés oxidativo ¹⁹, así como complicaciones metabólicas ^{20,21} (como dislipemias, insulinoresistencia (IR) ²², disfunción endotelial ²³), y por tanto, riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV) ^{24,25} y otras enfermedades asociadas a una elevada morbimortalidad en la etapa adulta ²⁶, así como ciertas desventajas psicosociales ²⁷.

La obesidad es el resultado de un balance energético positivo a largo plazo con un origen multifactorial. En el caso de niños y adolescentes, los hábitos dietéticos deficientes se consideran uno de los principales factores etiológicos ^{28,29}. Igualmente, las posibles causas de la relación entre la obesidad y un mayor estrés oxidativo tienen que ver con factores en los que influye la dieta, como la hiperglucemia, un mayor nivel de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, una menor actividad del sistema de defensa antioxidante (SDA) o la inflamación crónica asociada a la obesidad ^{30,31}.

Tanto nutrientes, como alimentos y patrones dietéticos concretos, han sido todos asociados de distinta forma con la obesidad ³², así como con diversos marcadores de inflamación y estrés oxidativo ^{30,31}. Disminuir los niveles de inflamación y de estrés oxidativo en la infancia podría disminuir la mortalidad y morbilidad asociada a la obesidad en la etapa adulta ²³.

Se necesitan más estudios que investiguen la relación entre obesidad, dieta, y biomarcadores para poder comprender los mecanismos implicados en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades, permitiendo la identificación de aquellos grupos o sujetos de mayor riesgo, y el diseño de intervenciones más eficaces.

Fundamento y objetivos

El grupo GENUD (*Growth, Exercise, Nutrition and Development*) desarrolla varias de sus líneas de investigación en el estudio de la obesidad infantil mediante distintos métodos que incluyen el estudio de la dieta y los patrones alimentarios, así como diversos biomarcadores de obesidad, y situación cardiometabólica.

El proyecto GENOBOX (“Asociación entre biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular y variantes génicas en niños obesos”) ha servido de marco a la presente tesis doctoral.

El objetivo de la presente tesis doctoral ha sido identificar los principales patrones alimentarios en una población de niños y adolescentes españoles con y sin obesidad, y estudiarlos en relación a la composición corporal y a diversos biomarcadores (de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial).

Metodología

Se trata de un estudio observacional, caso-control, multicéntrico, con un total de 674 niños de entre 5 y 16 años de edad, que fueron derivados desde los Servicios de Pediatría de Atención Primaria hacia los Servicios de Pediatría especializados en Nutrición de los tres hospitales españoles que realizaron el reclutamiento (Hospital Universitario de Santiago de Compostela; Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, y Hospital Universitario “Reina Sofía” de Córdoba). El protocolo se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes.

Los niños acudieron a los hospitales, donde un equipo formado por facultativos especialistas, enfermeras y dietistas-nutricionistas, se encargaron de realizar las mediciones de composición corporal (antropometría e impedancia bioeléctrica), cumplimentación de un cuestionario con inclusión de las frecuencias de consumo de diversos alimentos, datos sociodemográficos, clínicos, de actividad física, etc., medición de la tensión arterial, y toma de muestra sanguínea tras ayuno nocturno. El análisis bioquímico general se realizó en cada uno de los hospitales participantes.

El laboratorio del Instituto de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada, recibió las muestras biológicas para analizar el resto de parámetros. La determinación de adipocinas y biomarcadores de inflamación y daño endotelial se realizó en plasma con el equipo Luminex 200 mediante la tecnología xMAP®. La proteína C reactiva altamente sensible (CRP) se determinó mediante un análisis turbidimétrico. La concentración de vitaminas en plasma (retinol, tocoferoles, y β -caroteno) se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución. El sistema de defensa antioxidante se evaluó mediante la determinación de la capacidad antioxidante total del plasma y la actividad de varias enzimas antioxidantes de eritrocitos (catalasa, glutatión reductasas y superóxidodismutasa) utilizando distintos sustratos.

Todos los datos se digitalizaron en una base de datos para su análisis estadístico con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 19 (2010, SPSS Inc.). Los datos se revisaron y trataron para garantizar su calidad (control de valores atípicos, etc.). Se comprobó la distribución normal de las variables (test de Saphiro Wilk y Kolmogorov-Smirnov³³), y se transformaron logarítmicamente algunas variables bioquímicas de distribución no normal.

El análisis de clústeres se realizó en base a las frecuencias semanales relativas de consumo de varios grupos de alimentos (puntuaciones Z), aplicando una combinación de agrupación jerárquica (método de Wards basado en el cuadrado de las distancias euclídeas) y no jerárquica (el método iterativo de K medias)^{34,35}, determinando la solución con la ayuda del dendrograma y el método del codo, estudiando su estabilidad mediante el coeficiente kappa de Cohen (κ)³⁶, y el criterio lógico en su interpretabilidad.

El estudio de correlaciones entre las variables cualitativas se realizó utilizando el coeficiente de contingencia cuadrática (χ^2), y el coeficiente C de Pearson -por el método de Montecarlo por el método de la prueba exacta. Para comparar los valores de las variables continuas se utilizó el test de la t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA), así como el test de la U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. Para estudiar la asociación independiente

entre la pertenencia a los clústeres dietéticos y los diferentes indicadores de composición corporal y biomarcadores, se utilizó el análisis de la covarianza (ANCOVA) en un modelo ajustado por covariables. Estos análisis se realizaron por separado para las diferentes categorías de estado ponderal, género y grupo etario. Además, se utilizaron como covariables de ajuste la práctica deportiva extraescolar habitual y el origen de reclutamiento, añadiendo el nivel de educación materna en el estudio de los indicadores de composición corporal, y el IMC en el estudio de los biomarcadores. Como grupo de referencia se eligió el patrón del clúster que más se acercase a las recomendaciones alimentarias.

Resultados

Se encontró que las medias para las frecuencias de consumo (FC) de alimentos de la muestra eran deficientes en relación a las recomendaciones de vegetales (fruta, verdura, ensalada, legumbres, frutos secos y semillas) y elevadas en alimentos azucarados (especialmente bebidas azucaradas y repostería) y embutidos, con una proporción invertida de pescado con respecto a carne y de productos integrales con refinados.

Con respecto a los niños con normopeso, aquellos con sobrepeso u obesidad presentaron mayores FC de alimentos dulces (yogur con azúcar, bebidas azucaradas, refrescos dietéticos) y pan integral, y menores FC para alimentos grasos (aceite de oliva y girasol, embutidos, repostería, carne frita, chocolate, y frutos secos y semillas). También se encontraron pequeñas diferencias en función del género y la edad, mostrándolos grupos de sujetos de menor edad (de 5 a 11 años) y los varones mayores medias para algunos grupos de alimentos de elevada densidad energética.

Se encontraron dos clústeres con patrones prácticamente invertidos de frecuencias de consumo relativas de alimentos. Ambos mantuvieron las deficiencias antes descritas en relación a las recomendaciones, sin embargo, uno de ellos se acercó un poco más. Se decidió etiquetarlos como “occidental-saludable” (OS), y “procesado y dulce” (PD), en base a sus características y similitudes con los reportados previamente en la literatura.

El cluster OS reunió una mayor proporción de sujetos con exceso de peso (según categoría ponderal), de 12 a 16 años, de mayor edad, púberes, activos en la práctica deportiva, y reclutados en Santiago de Compostela. Tras analizar estas mismas características en los segmentos de género y edad, parece que la pertenencia al clúster está afectada por el origen independientemente del género y la edad. Igualmente, el estado ponderal afecta a la pertenencia al clúster en los subgrupos de edad y género, salvo en el caso de los varones de 12 a 16 años. En este subgrupo la práctica deportiva afecta a la pertenencia al clúster (existe una mayor proporción de varones activos en el clúster OS). Por otro lado, en el grupo de mujeres la pertenencia al clúster OS se ve relacionada con una mayor proporción de pubertad y mayor edad media (especialmente la edad en el grupo de 6 a 12 años).

Varios indicadores de adiposidad se asociaron con la pertenencia al cluster OS en el total de la muestra (mayores valores de puntuación Z del IMC, perímetro de cadera y sumatorio de pliegues). En el segmento de varones de 5 a 11 años el número de parámetros asociados fue mayor (mayor puntuación Z para el IMC, peso, perímetro de la cadera, perímetro de la cintura

—absoluto y puntuación Z—, índice cintura/estatura, pliegue del bíceps, pliegue del tríceps, pliegue subescapular, pliegue suprailíaco, y sumatorio de pliegues). Sin embargo, cuando los análisis se realizaron por grupos ponderales, en el grupo con obesidad se observó la asociación entre la pertenencia al clúster PD y mayores valores de perímetro de la cintura, índice cintura/cadera, e índice cintura/altura.

En general, se observaron perfiles de biomarcadores indicativos de un mayor estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial asociados a la pertenencia al cluster PD. Estas diferencias se concentraron sobre todo en las subpoblaciones con sobrepeso, en los varones de 5 a 11 años, y en las mujeres de 12 a 16 años. Sin embargo, algunos de estos biomarcadores también mostraron asociaciones con el otro clúster (OS).

Discusión

Las deficiencias en cuanto a las frecuencias de consumo de los grupos de alimentos estudiados ya habían sido descritas previamente en los niños y adolescentes españoles^{13,37,38,39,40}. Igualmente, se habían descrito patrones similares a los encontrados. A pesar de haber encontrado una asociación inversa entre los patrones alimentarios identificados y la obesidad y el sobrepeso, dicha asociación puede interpretarse sin ser necesariamente causal⁴¹. La asociación del exceso de peso con un patrón saludable se puede encontrar referenciada en algunos estudios fuera de nuestro país⁴², pero no había sido descrita previamente en estudios españoles representativos.

Esta paradoja puede explicarse en base a diferencias en el diseño y metodología con los estudios previos. La adopción de un patrón dietético más saludable por parte de una mayor proporción de sujetos con exceso de peso también puede explicarse como un intento consciente por frenar las consecuencias de la obesidad (más como consecuencia que como causa)⁴³. De hecho, observamos que, en presencia de obesidad, es el clúster PD el que se asocia con indicadores que denotan un mayor nivel de grasa abdominal y visceral, colocando a los sujetos de este cluster en una situación de mayor riesgo cardiometabólico, debido a los efectos perjudiciales tanto de este patrón de distribución de la grasa, como del patrón dietético de FR asociado⁴⁴.

Igualmente, en general se encontraron mayores niveles de biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial asociados a la pertenencia al cluster PD. Estas diferencias entre los clústeres se concentraron sobre todo en las subpoblaciones con sobrepeso, varones de 5 a 11 años, y mujeres de 12 a 16 años, grupos que en el estudio descriptivo han mostrado FC mayores de algunos alimentos de mayor densidad energética.

El hecho de que estas diferentes subpoblaciones presenten marcadores distintos asociados a la pertenencia al clúster se podría explicar por el papel de factores asociados a la edad y al sexo (hormonales^{45,46}, dietéticas, etc.), e implicaría diferentes mecanismos fisiopatológicos y complicaciones en estos grupos.

Por otro lado, algunos marcadores también se observan asociados de forma negativa al clúster OS; serán necesarios estudios longitudinales para dilucidar si en su asociación con el patrón dietético está jugando algún papel otro tipo de factor, como por ejemplo el nivel de cronicidad de la situación de obesidad o el tiempo de seguimiento del patrón dietético.

Conclusiones

Los niños y adolescentes españoles muestran una serie de deficiencias sobre las recomendaciones alimentarias relativas a las frecuencias de consumo de múltiples alimentos que, de no corregirse, podrían derivar en problemas de salud, incluyendo la obesidad y sus complicaciones.

El estudio de clústeres de frecuencias de consumo de alimentos ha permitido determinar que, si bien la mayoría de los niños y adolescentes con exceso de peso muestran un patrón dietético con tendencia a la corrección de estas deficiencias, otra parte importante muestra un patrón más obesogénico con implicaciones para la salud a nivel de la distribución de la adiposidad (indicadores relacionados con mayor grasa abdominal), así como a nivel de diversos biomarcadores de adipocinas, estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial.

Igualmente, el análisis de estos clústeres ha permitido identificar a los varones de 5 a 11 años y a las mujeres de 12 a 16 años como los grupos donde las diferencias del patrón dietético más se reflejan en el fenotipo, con diferencias en los biomarcadores afectados en cada uno de estos grupos (probablemente debidas al género y la edad) y, por tanto, con diferentes objetivos en su tratamiento asistencial, e implicaciones en el diseño de intervenciones contra la obesidad.

No obstante, algunas asociaciones entre los clústeres y los biomarcadores invitan a profundizar en esta línea de investigación, donde estudios longitudinales pueden ser de gran utilidad para entender su relación con la obesidad.

Bibliografía

1. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. In: The National Academy of Sciences; 2004.
2. Tojo R, Leis R. *Dieta Atlántica. Objetivos de salud nutricional en los comedores universitarios de la Universidad de Santiago de Compostela: Dieta Atlántica*. Santiago de Compostela: Vicerreitoría da Comunidade Universitaria e Compromiso Social. Unidixital. Servicio de Edición Dixital da Universidad de Santiago de Compostela. ; 2008.
3. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(2):279-293.
4. Thompson F, Subar A, Coulston A, Boushey C. Dietary Assessment Methodology. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* 2008:3-39.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000;320(7244):1240-1243.
6. WHO. Global Health Observatory data repository. Body Mass Index. WHO. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.BMIANTHROPOMETRY?lang=en>. Publicado: 2017. Último acceso: 6 Junio 2019.
7. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12(2):244-258.
8. Ebbeling C, Pawlak D, Ludwig D. Childhood obesity, public-health crisis, common sense curve. *Lancet*. 2002;360(9331):473-482.
9. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.

10. Rupérez A. Identification of genetic polymorphisms for antioxidant defense system genes and study of their association with obesity and metabolic syndrome features in children. In: Editorial de la Universidad de Granada; 2014.
11. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: Obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*. 2008;54(6):945-955.
12. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):813-839.
13. Tojo R, Leis R. *La obesidad en la infancia y adolescencia. Estrategia NAOS*. Madrid: MSC; 2007.
14. Warren. Sports Gynecology: problems and care of the athletic female In: Shangold, ed: Blackwell Scientific Publications 1997.
15. Heymsfield SB, Matthews D. Body composition: research and clinical advances--1993 A.S.P.E.N. research workshop. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1994;18(2):91-103.
16. Fundación Dieta Mediterránea. <http://dietamediterranea.com/fundacion>. Último acceso: 17 Febrero 2019.
17. Tojo R, Leis R. *La Dieta Atlántica. El pescado y las algas. Su importancia en el neurodesarrollo y la función cerebral*. Santiago de Compostela: Fundación Dieta Atlántica. Universidad de Santiago de Compostela; 2009.
18. WHO. Overweight and obesity. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Último acceso: 28 Diciembre 2018.
19. Tam CS, Clement K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev*. 2010;11(2):118-126.
20. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(11):985-1000.
21. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):891-898.
22. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, et al. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes*. 2015;64(4):1249-1261.
23. Codoner-Franch P, Valls-Belles V, Arilla-Codoner A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res*. 2011;158(6):369-384.
24. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev*. 2012;13(5):441-455.
25. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2003;108(9):1053-1058.
26. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184-196; quiz 181 p following 200.
27. GBD-Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422.
28. Li LB, Wang N, Wu XL, et al. Energy Balance-related Behaviors Are Related to Cardiometabolic Parameters and Predict Adiposity in 8-14-year-old Overweight Chinese Children One Year Later. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(10):754-757.

29. Te Velde SJ, Van Nassau F, Uijtdewilligen L, et al. Energy balance-related behaviours associated with overweight and obesity in preschool children: a systematic review of prospective studies. *Obes Rev.* 2012;13 Suppl 1:56-74.
30. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem.* 2012;68(4):701-711.
31. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-1761.
32. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21.
33. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):486-489.
34. Gore P. *Handbook of applied multivariate statistics and mathematical modeling.* 1st ed. San Diego, CA: Academic Press; 2000.
35. Everitt B, Landau S, Leese M. *Cluster Analysis.* 5th ed. London: Wiley; 2011.
36. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med.* 2005;37(5):360-363.
37. Ayechu A, Dura T. Calidad de los hábitos alimentarios (adherencia a la dieta mediterránea) en los alumnos de educación secundaria obligatoria. *An Sis Sanit Navar.* 2010;33:35-42.
38. Santiago S, Cuervo M, Zazpe I, Ortega A, Garcia-Perea A, Martinez JA. [Weight status, dietary habits and physical activity among 6-12 year-old children in Castile-La Mancha]. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(2):89-97.
39. Perez-Rodrigo C, Gil A, Gonzalez-Gross M, et al. Clustering of Dietary Patterns, Lifestyles, and Overweight among Spanish Children and Adolescents in the ANIBES Study. *Nutrients.* 2015;8(1).
40. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003;121(19):725-732.
41. Van der Sluis ME, Lien N, Twisk JW, et al. Longitudinal associations of energy balance-related behaviours and cross-sectional associations of clusters and body mass index in Norwegian adolescents. *Public Health Nutr.* 2010;13(10a):1716-1721.
42. Leech RM, McNaughton SA, Timperio A. The clustering of diet, physical activity and sedentary behavior in children and adolescents: a review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2014;11:4.
43. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4476-4479.
44. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J. *Documento de Consenso: obesidad y riesgo cardiovascular.* Clin Invest Arterioescl; 2003.
45. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J.* 2007;6:32.
46. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):205-212.

INTRODUCCIÓN

OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

Definición e importancia

La obesidad y el sobrepeso se pueden definir como una acumulación anormal y excesiva de grasa, manifestada por un exceso de peso y volumen corporales, que puede ser perjudicial para la salud ⁴⁷.

La obesidad en el adulto puede originarse en etapas más tempranas de la vida, como indican numerosas publicaciones que han demostrado la tendencia de la obesidad infantojuvenil a perpetuarse en la edad adulta ⁴⁸⁻⁵¹, aumentando esta probabilidad de persistencia en relación a la edad, con un agudo incremento en el periodo peripuberal ⁴⁸, y como un factor predictivo si el inicio se produce en la segunda década de la vida ⁵².

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad infantil es actualmente un problema global, ya que, además de considerarse una enfermedad crónica en sí misma, se asocia con altas prevalencias de diversas comorbilidades y desventajas psicosociales ²⁷, aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles asociadas a una elevada morbilidad en la etapa adulta²⁶, que se describen en edades más jóvenes ^{20,21}.

De hecho, la obesidad constituye una carga creciente para los sistemas sanitarios, ya que su prevalencia está aumentando rápidamente en todo el mundo ^{53,54}. Los costes directos de la obesidad infantil se estimaron en el año 2014 en 19.000\$ por niño -durante toda su vida- ⁵⁵, lo que supone actualmente un gasto de unos 14.000€ por niño (teniendo en cuenta el cambio de moneda y la inflación), sin tener en cuenta los costes indirectos. Por otro lado, el gasto sanitario asociado a la obesidad se estima en un 6% en Europa ⁵⁶, y en un 7% en España, según el Ministerio de Sanidad.

Diagnóstico y clasificación

No existen criterios unánimes para el diagnóstico de la obesidad en la infancia en base al incremento del tejido graso corporal y su relación con los efectos en la salud.

En la práctica clínica habitual, la estimación del contenido graso corporal se realiza en base al índice de masa corporal (IMC), que es el cociente entre el peso (kilogramos) y la talla (metros) al cuadrado. Varios grupos de expertos lo recomiendan como el mejor parámetro antropométrico para la evaluar la obesidad en niños y adolescentes entre 2 y 18 años, por su facilidad de obtención y su buena correlación con la proporción de grasa corporal, especialmente en los valores extremos altos ⁵⁷⁻⁵⁹. Además, también se considera un buen parámetro para estimar el riesgo cardiovascular en niños y adolescentes ^{60,61}.

El IMC específico para género y edad es un indicador ampliamente aceptado para estimar la obesidad en niños de 2 a 18 años, tanto en estudios epidemiológicos como en el cribado clínico ⁶². Sin embargo, existe controversia sobre qué patrón de referencia o estándar de crecimiento infantil debe ser utilizado, así como sobre los puntos de corte a utilizar en el diagnóstico de la obesidad y del sobrepeso ⁶³.

En 1997, la OMS ⁶⁴, atendiendo a criterios de riesgo para la salud, definió a partir de los 18 años el sobrepeso como un IMC ≥ 25 kg/m², y la obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m². Sin embargo en niños el criterio necesita tener en cuenta variaciones debidas al crecimiento durante el desarrollo normal ⁶⁵. En este sentido, un grupo de trabajo organizado por la “*International Obesity Task Force*” (IOTF) propuso extrapolar los puntos de corte IMC ^{66,67} de forma que, en 2010, a través de un estudio internacional ⁵, combinando los datos para diversas poblaciones (Estados Unidos, Brasil, Reino Unido, Hong Kong, Singapur y Holanda), se establecieron para cada género y edad (2 a 18 años) los valores del IMC equivalentes a los valores de 25 y 30 kg/m² a los 18 años (Figura 1).

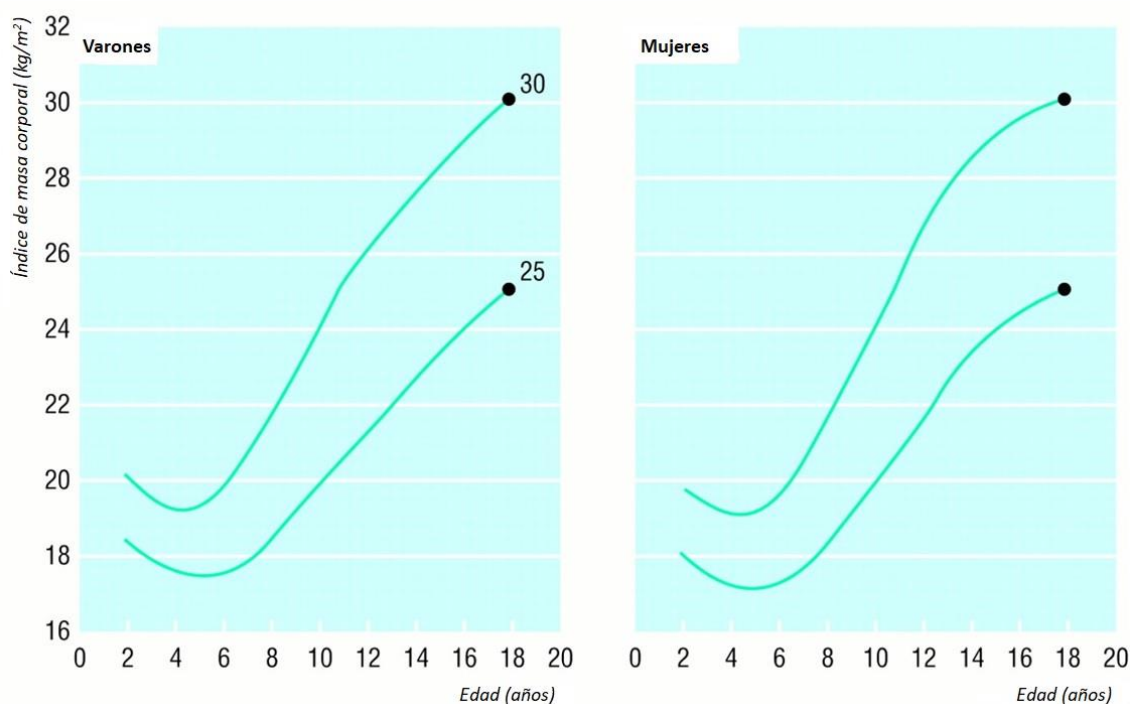


Figura 1. Puntos de corte internacionales para el sobrepeso y la obesidad para cada género, correspondientes al índice de masa corporal de 25 y 30 kg/m² a la edad de 18. Adaptado de Cole *et al.*, *BJM*, 2000 ⁵.

Además, en 2007, incluso se determinaron los valores del IMC en menores de 18 años equivalentes a los valores de IMC en adultos para definir el normopeso (IMC ≥ 18 y <25 kg/m²) y la delgadez (IMC < 18 kg/m²) ⁶⁸. En 2012 se publicó una actualización y revisión de los dos trabajos previos ⁶⁹. Estos criterios de Cole *et al.* ^{5,68,69} son los más aceptados para clasificar y comparar datos a nivel internacional, pero no permiten estratificar el grado de obesidad, ya que el método estadístico no cuenta con medias y desviaciones típicas para cada edad y género.

A nivel internacional también se utilizan los estándares de la OMS ⁷⁰, basados en la distribución de percentiles del IMC, y aceptados e incorporados a la práctica clínica en 125 países. Este es el único estándar publicado basado en el seguimiento longitudinal del crecimiento infantil de niños sanos, hijos de madres también sanas y no fumadoras, que han llevado una alimentación ideal (lactancia materna durante un mínimo de 4 meses). Tanto la OMS como EEUU definen el sobrepeso como un IMC situado entre el percentil 85 y el 95, y la obesidad como un IMC

igual o mayor del percentil 95. En EEUU normalmente se usan como referencia las “*CDC 2000 growth charts*”⁷¹.

En España se han publicado diversas referencias para nuestra población infantil, como las de la fundación Orbegozo en los años 1988⁷², 1998, 2002⁷³ y 2008⁷⁴. Sin embargo, con el objetivo de definir el sobrepeso y la obesidad en la población infantil española, la “*Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil*” (GPCOI)⁷⁵, publicada en 2009, recomienda la utilización de los estándares de Hernández de 1988⁷², por incluir referencias previas al aumento de la prevalencia de obesidad en nuestro entorno⁷⁶. De esta manera, según los valores de referencia específicos para edad y género de las tablas de Hernández 1988⁷², el sobrepeso se define por valores de IMC comprendidos entre los percentiles 90 y 97, y la obesidad por valores de IMC iguales o mayores al percentil 97⁷².

Por otro lado, para definir el sobrepeso y la obesidad en la infancia y adolescencia podrían utilizarse valores superiores al percentil 85 y 95 respectivamente, para cada género, según el estudio transversal español de crecimiento⁷⁷. Sin embargo, estas tablas incluyen puntos de referencia establecidos a partir de una población determinada, sin representar los valores estándar que suponen un desarrollo óptimo, por lo que la obesidad podría quedar infradiagnosticada en estadios puberales. No obstante, estas referencias son el resultado de un trabajo con una muestra suficiente (incluyendo varias comunidades autónomas), y han proporcionado las referencias más actualizadas sobre datos de crecimiento en nuestro entorno. Además, incluyen la media y la desviación típica para cada edad y género, lo que permitiría estratificar el grado de obesidad. A pesar de todo, en España no existe uniformidad en las diferentes comunidades autónomas en la utilización de estándares para el control del crecimiento de la población infantil.

En el año 2005, el “*Grupo de trabajo de obesidad infantil de la Task Force Americana*” manifestó que, en términos de resultados de salud, no encontraba suficiente evidencia para decidir si es mejor definir la obesidad infantil atendiendo a los percentiles de IMC o a los valores de IMC correspondientes a las cifras de corte en la edad adulta⁷⁸.

Por otro lado, también se han utilizado otros indicadores de sobrepeso y obesidad, ya que, aunque el IMC se ha utilizado ampliamente, no es un indicador perfecto del exceso de grasa^{79,80}. De hecho, la obesidad definida por un elevado IMC puede ser resultado de una elevación del contenido de masa grasa, de masa magra o de ambos⁸¹, y algunos autores consideran que en la valoración de la obesidad se deberían tener en cuenta ambos compartimentos y, por tanto, utilizar otras medidas de composición corporal complementarias al IMC⁸².

Algunos métodos estiman la grasa corporal realizando medidas de gran precisión, como la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA)^{83,84} o la pletismografía por desplazamiento de aire^{85,86}, pero estas técnicas solo están disponibles en laboratorios de investigación⁸⁷. Sin embargo, para valorar la masa grasa y su distribución corporal, otros métodos menos precisos—como la impedancia bioeléctrica (BIA)⁸⁸, la plicometría⁸⁹ o el perímetro de la cintura⁹⁰—, son más fáciles de utilizar en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos. Además, la medida de la masa grasa corporal permite calcular índices (como los de masa grasa y masa libre de grasa⁹¹), indicadores del conjunto de los tejidos graso y magro en relación a la masa total, que pueden ayudar a complementar al IMC en la valoración de la composición corporal.

Existen muchas y diferentes propuestas, guías y recomendaciones, pero el problema básico para establecer una definición precisa de obesidad en la infancia es la falta de evidencia.

Prevalencia

La elevada prevalencia de la obesidad infanto-juvenil y la tendencia a su incremento es un hecho plenamente comprobado, aunque las cifras son difíciles de estimar y comparar por los problemas metodológicos en la definición de obesidad y las diferentes características genéticas, socioeconómicas y culturales de las poblaciones estudiadas. Estas cifras varían según el lugar y el momento en el que se han realizado los estudios y los patrones de referencia utilizados.

La OMS considera la obesidad como una epidemia global. Tal y como muestran los datos del Observatorio Mundial de la Salud de la OMS, aunque la prevalencia de la obesidad parece estabilizarse en algunos países^{92,93}, las poblaciones con menores niveles de educación e ingresos presentan una mayor carga de obesidad⁹⁴ (especialmente en entornos urbanos), y los países en desarrollo están experimentando un aumento de la prevalencia del sobrepeso simultáneo a rápidos cambios en la dieta y la actividad física³².

Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) aumentó de forma espectacular, pasando del 4% al 18% y del 1% al 7% respectivamente, superando en 2016 las cifras de 124 millones de niños con obesidad y 340 millones de niños con sobrepeso. Además, en este mismo periodo de tiempo la prevalencia mundial de obesidad en adultos casi se ha triplicado, llegando en 2016 más de 1900 millones de adultos con sobrepeso (39%) y 650 millones con obesidad (13%).

Con visión de futuro, algunos autores⁹⁵ prevén que la obesidad de los adolescentes del año 2000, arrojaría un aumento en la prevalencia mundial de obesidad y enfermedad cardiovascular (ECV) hasta el 35% y 10%, respectivamente, para el año 2035.

En la Unión Europea, aproximadamente el 60% de los adultos (unos 260 millones) y más del 20% de los niños en edad escolar (más de 12 millones) tienen sobrepeso u obesidad⁹⁶.

Según fuentes de la OMS, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes españoles (5 a 19 años) ha crecido de forma continua y relativamente estable desde comienzos del presente siglo hasta el 2016 -último año recogido en los gráficos disponibles-, elevándose desde un 7.3% y 28.2% hasta un 10.8% y 34.1%, respectivamente, situándose por encima de las cifras a nivel mundial anteriormente citadas.

De hecho, según la *“World Obesity Federation”*, en 2016 España se encontraba entre los países europeos con una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad juvenil, tanto en la etapa de 5-10 años como en la de 14-17 años⁹⁷. Igualmente, la OMS encontró a España entre los países europeos con mayor prevalencia de obesidad mórbida en la etapa de 6 a 9 años⁷.

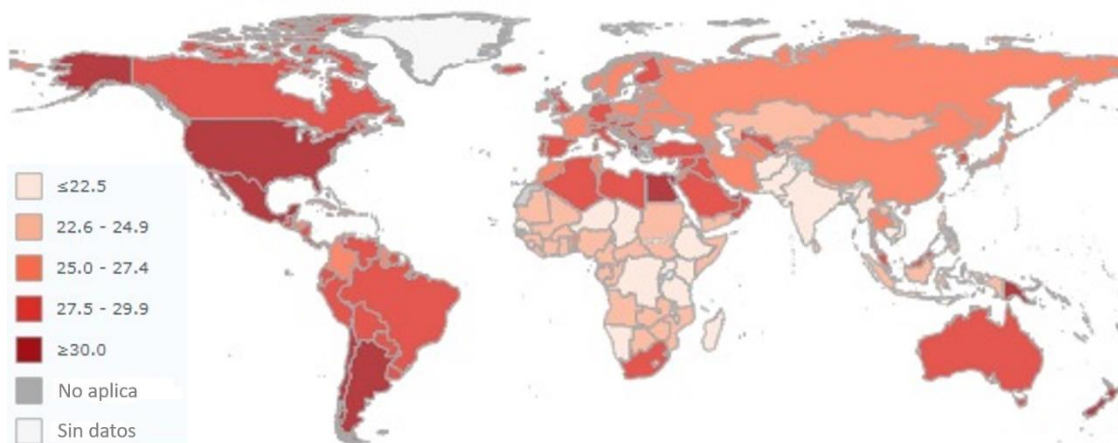


Figura 2. IMC promedio (kg/m²), en niños y adolescentes (de 5 a 19 años). Adaptada de WHO, página web, 2016 ⁶.

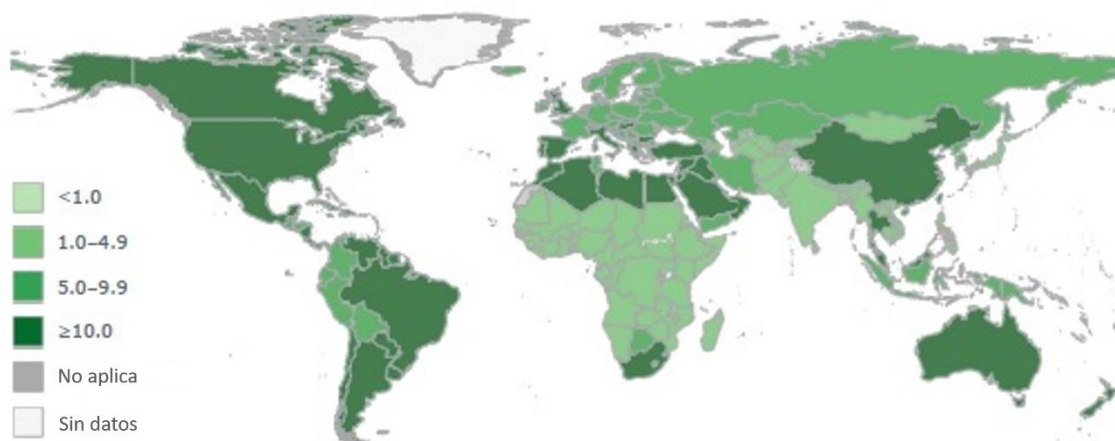


Figura 3. Prevalencia de obesidad (IMC >2 desviaciones estándar) en niños y adolescentes (de 5 a 19 años). Adaptada de WHO, página web, 2016 ⁶.

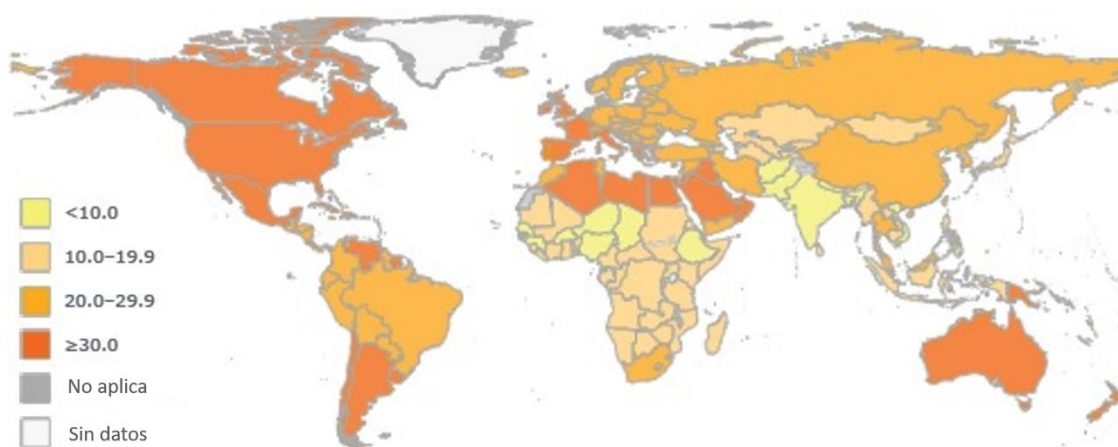


Figura 4. Prevalencia de sobrepeso (IMC > 1 desviación estándar) en niños y adolescentes (de 5 a 19 años). Adaptada de WHO, página web, 2016 ⁶.

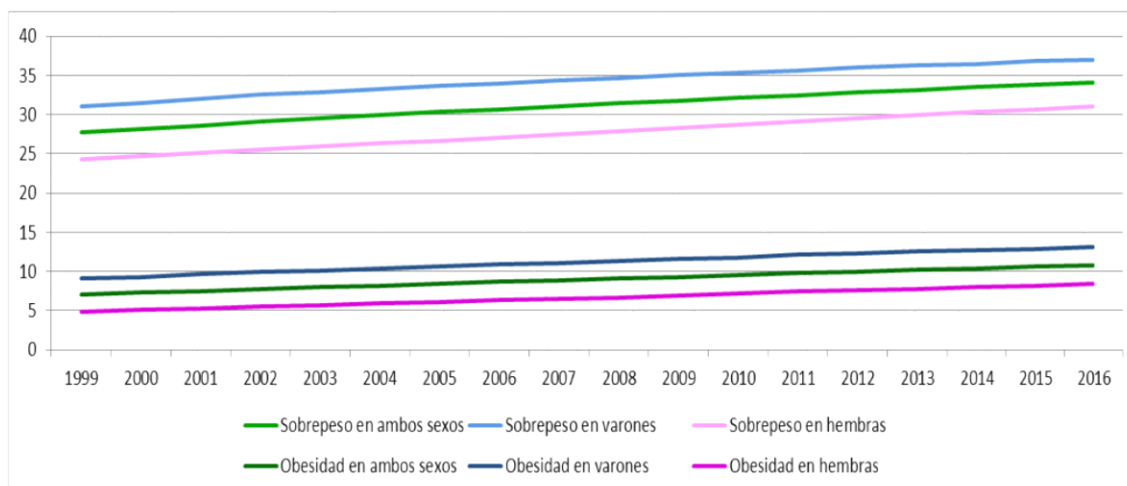
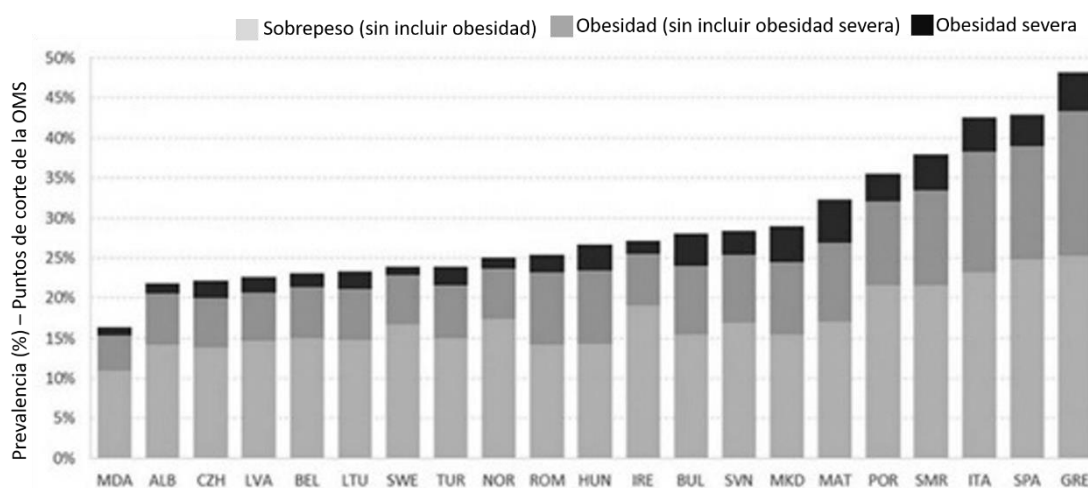


Figura 5. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) en España (IMC > 1 y 2 desviaciones estándar por encima de la mediana, respectivamente). WHO, página web, 2016 ⁶.



Abreviaturas: ALB: Albania, BEL: Bélgica, BUL: Bulgaria, CZH: Chequia, GRE: Grecia, HUN: Hungría, IRE: Irlanda, ITA: Italia, LVA: Letonia, LTU: Lituania, MAT: Malta, MDA: Moldavia, NOR: Noruega, POR: Portugal, ROM: Rumania, SMR: República de San Marino, SVN: Eslovenia, SPA: España, SWE: Suecia, MKD: ex república yugoslava de Macedonia, TUR: Turquía.

Figura 6. Prevalencia por país del sobrepeso (sin incluir obesidad), obesidad (sin incluir obesidad severa) y obesidad severa, en niños europeos de 6 a 9 años, basadas en las definiciones de la OMS. Adaptada de Spinelli *et al.*, *Obes Facts*, 2019 ⁷.

A nivel nacional, España dispone de tres importantes estudios con un tamaño muestral considerable: Paidos, 1984 ⁹⁸, RICARDIN, 1992 ⁹⁹ y *enKID*, 1998-2000 ¹⁰⁰. La prevalencia de obesidad infantil aumentó rápidamente en los años que transcurrieron entre estos estudios, pasando del 4,9% en 1984, al 13,9% entre 1998-2000. Además, el IMC medio aumentó 0,7 y 2,7 kg/m² en niños de 10 y 13 años, respectivamente, brindando unas expectativas de futuro muy negativas para la población adulta española ¹⁰⁰.

De acuerdo con los valores de referencia de Hernández, 1988 ⁷², los resultados del estudio *enKID* estimaron una sobrecarga ponderal del 26,3% entre los 2 y los 24 años de edad, 12,4% con sobrepeso y 13,9% con obesidad (15,6% de los hombres, y 12% de las mujeres). Las tasas de prevalencia más elevadas se observaron entre los 6 y los 13 años en los varones, y entre los 18 y los 24 años en las mujeres ¹⁰⁰.

En 2012, Sánchez-Cruz ¹⁰¹ estudió una muestra de 978 niños y niñas, con edades entre 8 y 17 años. Aplicando las referencias de la OMS, encontró una proporción de sobrepeso del 26% (más en varones que en mujeres) y de obesidad del 12,6% (similar en ambos géneros), lo que representaba un total del 38,6% de jóvenes con exceso de peso. En el grupo comprendido entre los 8 y los 13 años, la prevalencia del exceso de peso superó el 45%, mientras que para el grupo de 14 a 17 años fue del 25.5%. Según géneros, al estratificar los datos la prevalencia de exceso de peso fue mayor en los varones (41,5%) respecto las mujeres (35,8%).

El estudio ALADINO, 2013 ¹⁰², utilizando también los estándares de la OMS, mostró una prevalencia global de exceso ponderal del 43% (24,2% de sobrepeso y 21.4% de obesidad), observándose en los niños de 7 y 8 años cifras ligeramente menores (24,6% y 18,4%) que sus homólogas del estudio ALADINO, 2011, por lo que los autores concluyeron que la prevalencia de este trastorno parecía estabilizarse. Esta tendencia deberá confirmarse en próximos estudios diseñados con la misma metodología.

Etiología

La obesidad es el resultado de un balance energético positivo a largo plazo con un origen multifactorial, en el que intervienen condicionantes genéticos ¹⁰³, ambientales y conductuales ¹⁰⁴, en diferente proporción, según el tipo de obesidad de la que se trate.

La obesidad primaria o exógena es un desorden multifactorial, resultado de la interacción de un entorno socio-ambiental desfavorable en un individuo con una predisposición poligénica. Este se traduce en un exceso de grasa corporal, como consecuencia de un balance energético positivo (una ingesta energética mayor al gasto energético) ^{105,106}, debido a un incremento del consumo calórico y/o deficiente actividad física, favorecidos por un “entorno obesogénico” ¹⁰⁷. La OMS valora como causas fundamentales de la epidemia de obesidad, los estilos de vida sedentarios, las dietas ricas en grasa y de alta densidad energética y el incremento de la urbanización ¹⁰⁸.

La obesidad también puede tener un origen endógeno, en respuesta a una alteración monogénica (Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Lawrence-Moon-Bield, Síndrome de Alostrom...), o secundaria a fármacos (corticoesteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes, antihistamínicos...) o a otras endocrinopatías (Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, acromegalia, feocromocitoma...) ¹⁰⁹.

Debido al aumento generalizado en la prevalencia de sobrepeso y obesidad (infantil y en adultos), se piensa que en la epidemia de la obesidad tienen más peso los cambios sociales y ambientales, que el efecto de los factores genéticos sobre la predisposición individual a desarrollar obesidad ^{110,111}. Según esta perspectiva, el aumento global en la prevalencia de obesidad es resultado de múltiples cambios económicos y sociales, cambios en el procesado, distribución y marketing de alimentos, cambios en el ambiente y planificación urbana, aumento del uso de medios de transporte, etc. Estos cambios han promovido adaptaciones conductuales, con un aumento de las actividades sedentarias ¹¹² (ocupacionales y recreacionales), una disminución de los niveles globales de actividad física ¹¹³, y el seguimiento de patrones dietéticos menos saludables ¹¹⁴.

En los niños y adolescentes los efectos de los hábitos dietéticos (junto con la actividad física)^{28,29} se consideran principales, destacándose como los principales indicadores de un estilo de vida saludable, siendo los de mayor impacto en la prevención de enfermedades crónicas¹¹⁵.

Entre los factores dietéticos, destacan la ausencia de lactancia y duración de la misma¹¹⁶⁻¹¹⁸, inicio del beikost a edad demasiado temprana, el consumo elevado de proteínas animales y ácidos grasos saturados trans y poliinsaturados $\omega 6$ en los primeros años de vida¹¹⁹, el saltarse el desayuno⁴⁰, el incremento del tamaño de las raciones, el sobreconsumo “pasivo” de *snacks* y otros alimentos de alta densidad energética asociado a hábitos sedentarios, la preferencia por comida rápida, de alta densidad igualmente, y bebidas azucaradas (a veces debido a su alta disponibilidad y bajo coste relativo).

Además, existen otros condicionantes como la microbiota¹²⁰, el sueño¹²¹, los psicológicos¹²², y los contaminantes¹²³. Todos estos factores pueden resultar en efectos combinados sobre la salud, con influencias interactivas entre ellos¹²⁴.

El listado de factores asociados con la probabilidad de desarrollar sobrepeso u obesidad en la infancia y adolescencia incluye además aspectos de la primera infancia¹²⁵ (peso al nacer, crecimiento rápido), factores genéticos¹²⁶ (IMC de los padres), del ambiente familiar¹²⁷ (disponibilidad de ciertos alimentos en el hogar, creencias de salud etc.) y ambiente escolar¹²⁸ (acceso a fuentes de agua, espacios de recreo, etc.).

El rebote adiposo precoz, antes de los 5-6 años, se ha relacionado también con mayor predisposición y persistencia de obesidad infantil, y constituye un factor de riesgo el incremento anual de más de dos unidades del IMC a partir de los 8 años¹²⁹. El IMC se incrementa desde el nacimiento hasta el año de vida, descendiendo posteriormente hasta que de nuevo, a los 5-6 años vuelve a ascender hasta la pubertad; al punto de inflexión se le denomina “rebote adiposo”⁴⁵.

Asimismo, diferencias debidas al género pueden también contribuir a la obesidad, incluyendo no solo las del comportamiento, sino también las ligadas al desarrollo y a la fisiología de la alimentación¹³⁰.

Aunque durante la infancia la distribución de la grasa sea predominantemente mixta (ginoide y androide), las diferencias posteriores debidas al género se explican (al menos en parte) por diferencias hormonales: los andrógenos se relacionan con un incremento del tejido adiposo visceral, asociándose con factores de riesgo cardiovascular, mientras que los estrógenos se relacionan con el tejido adiposo periférico o subcutáneo⁴⁵.

Durante la pubertad, los cambios que ocurren en la distribución de grasa corporal se ven afectados por la leptina, que induce la secreción de la hormona liberadora de la gonadotropina y de gonadotropinas. El nivel sérico de leptina se incrementa progresivamente en las mujeres durante la pubertad, mientras que en los varones aumenta desde el inicio de la pubertad hasta el estadio II o III de Tanner, precediendo al incremento de la testosterona, y luego disminuye a medida que la pubertad continúa¹³¹.

Se ha demostrado que la leptina se correlaciona positivamente con el IMC, y más aún con la masa grasa, y que esta correlación es más pronunciada en las mujeres debido a la acumulación de grasa durante el desarrollo ¹³². Además, aunque esta diferencia en el contenido graso sea más evidente durante la pubertad y la vida adulta, se observa desde la vida fetal ¹³³.

Factores etiológicos dietéticos

Los órganos de los sentidos (el gusto principalmente) permiten la detección y discriminación entre alimentos con el objetivo de seleccionar la dieta. Las características de los alimentos de palatabilidad, saciedad, densidad energética, regulación metabólica, etc., influyen en las preferencias de consumo. Los alimentos rápidamente aceptados por los niños son los más palatables; estos contienen grasa y azúcar, por lo que son energéticamente densos. Además, la industria también desarrolla nuevos sabores para los alimentos procesados favoreciendo la preferencia por su consumo ¹³⁴. El ser humano está mejor preparado biológicamente para resistir ayunos prolongados que para tolerar la actual abundancia de calorías y sedentarismo; aunque tenemos mecanismos fisiológicos de control de la saciedad, en la sociedad actual éstos no son los suficientemente efectivos como para evitar la obesidad. Así pues, el resultado final y causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un crónico balance de energía positivo que resulta en un acumulo de grasa.

La infancia y la adolescencia son etapas de rápido crecimiento y desarrollo; el adecuado suministro de nutrientes en estos periodos vitales es esencial para alcanzar un crecimiento y desarrollo óptimos ¹³⁵. A su vez, los procesos de crecimiento, maduración física y desarrollo de la personalidad que tienen lugar durante la infancia y la adolescencia influyen en la cantidad y forma de los nutrientes ingeridos, y también en la actitud del niño hacia los alimentos ¹³⁵. Durante la infancia y la adolescencia se establecen los hábitos alimentarios, se definen las preferencias y en general se forma la base del comportamiento alimentario para toda la vida ¹³⁵.

Dado el aumento generalizado de la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en las últimas décadas, varios investigadores han examinado los cambios seculares en los factores dietéticos ¹³⁶⁻¹³⁹ con el objetivo de describir los cambios a nivel global, y posteriormente analizar si estos cambios se asocian con mayor probabilidad de presentar obesidad a nivel individual. En niños y adolescentes, los malos hábitos alimentarios están relacionados con peores indicadores de composición corporal, especialmente para alimentos específicos como bebidas azucaradas¹⁴⁰ y comida rápida¹⁴¹. Sin embargo, examinar múltiples factores en el contexto de los patrones dietéticos puede explicar mejor el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad que examinar los alimentos o nutrientes de forma individual.

En general, podemos afirmar que los patrones dietéticos de niños y adolescentes han sufrido muchos cambios, incluyendo aquellos sobre la ingesta total de energía, la distribución de macronutrientes, y el tipo de alimentos y bebidas consumidos ¹⁴².

Actualmente existe una falta de control y supervisión familiar de las comidas, así como poco tiempo para compartirlas, o realizar actividad física en común, poniendo de manifiesto que la dieta en niños y adolescentes es inadecuada y de baja calidad, y claramente se relaciona con la aparición de la obesidad ¹⁴³.

También se han observado cambios en los comportamientos alimentarios, incluyendo un aumento del consumo de ingestas fuera del hogar, de *snacks*¹⁴⁴, comida rápida, bebidas azucaradas, bollería, y embutidos, con un aumento del tamaño de las raciones, paralelo a una disminución del número de comidas diarias, del consumo regular del desayuno, de lácteos, frutas y vegetales. Estos cambios han originado patrones dietéticos con perfiles de mayor densidad energética, mayor contenido en azúcares simples, grasas (especialmente saturadas y trans), y sodio, y menor contenido en micronutrientes.

Además, existe evidencia de que existe una asociación sinérgica entre actividades sedentarias (como ver la televisión o utilizar videojuegos) y la ingesta elevada de alimentos¹⁴⁵, especialmente los de baja calidad nutricional¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ o poco saludables¹⁴⁹⁻¹⁵² (patatas fritas y bebidas refrescantes azucaradas¹⁵¹, grasas¹⁴⁶, pizzas y snacks salados¹⁴⁸) así como una asociación con un consumo insuficiente de alimentos saludables (frutas y vegetales)^{146,148,150,151}.

Más allá de los aspectos generales, el estudio de la asociación de los factores dietéticos con el sobrepeso y obesidad infantil incluye cierta dificultad y controversia; a pesar de las asociaciones que intuitivamente podemos esperar, la literatura muestra que la evidencia no es tan clara como se podría esperar. Por ejemplo, algunos estudios parecen indicar que la ingesta energética no es significativamente diferente entre niños con y sin sobrepeso¹⁴², mientras que otros parecen indicar que sí existen diferencias en grupos de menor edad¹⁵³. Esta conclusión podría reflejar tanto la ausencia de diferencias como problemas metodológicos debidos a la infradeclaración de la ingesta (observada mayormente en sujetos con obesidad¹⁵⁴), la dificultad de controlar las variables de confusión adecuadamente (ej. nivel de actividad física), o causalidad inversa (niños con sobrepeso consumirían menos energía para controlar el peso).

Muchos parámetros dietéticos han recibido atención en las últimas décadas, incluyendo la densidad energética, que aumentada contribuye al aumento de sobrepeso y obesidad^{144,155-157}. Un meta-análisis concluye que los patrones dietéticos caracterizados por tener mayor densidad energética, ricos en energía, alimentos procesados, dulces y *snacks* pero bajos en fibra, frutas y verduras, se asocian con un exceso de adiposidad¹⁵⁶. Así mismo, el consumo frecuente de alimentos considerados “comida basura” o “comida rápida”, de alta densidad energética, ha sido relacionado con mayor prevalencia de sobrepeso en niños y adolescentes¹⁴⁴.

Prevención

Dada la relación directa de la salud del adulto con la salud del niño, es necesario establecer estrategias de prevención e intervención en la infancia y adolescencia. En esta línea, se han elaborado diversas guías y estrategias para combatir la epidemia de la obesidad a nivel internacional, nacional y autonómico, principalmente a través de la promoción de hábitos saludables de alimentación y actividad física.

A nivel internacional, la OMS en 2004 marcó como sus objetivos principales el reducir los factores de riesgo y de morbilidad, promover la concienciación y conocimiento general, y fomentar los planes políticos de actuación y seguimiento de la investigación científica. Ese mismo año, un panel de expertos se reunió en Japón para guiar el desarrollo de intervenciones, a través de una estrategia global sobre dieta y actividad física, e instando a los países miembros

a implantar planes nacionales de actuación ^{158,159}. Posteriormente, en 2007 la Comisión de las Comunidades Europeas de la OMS estableció “la estrategia europea sobre nutrición, sobrepeso y obesidad” cuyo objetivo es “la promoción de la dieta saludable y la actividad física: una dimensión europea para la prevención del sobrepeso, la obesidad y las enfermedades crónicas”, y publicó el Libro Blanco “Estrategia para Europa sobre los problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad” ¹⁶⁰. Desde entonces, los estados miembros han adoptado hasta 200 iniciativas diferentes como, por ejemplo, la reforma política de la agricultura común, dentro de la que se encuentra la organización de mercado común que promueve el consumo de frutas y verduras dentro de la escuela, financiando hasta el 60% de los productos. Tanto la OMS como la FAO (*Food and Agriculture Organization*) se han esforzado en la promoción del consumo de frutas y verduras marcando una meta de consumo al menos 400 gramos diarios (excluyendo la patata y otros tubérculos ricos en almidón)¹⁶¹.

En España, desde 2004, el Ministerio de Sanidad y Consumo lleva a cabo una estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (estrategia NAOS) ¹⁶², con el objetivo de fomentar una alimentación saludable y promover la actividad física para invertir la tendencia ascendente de la prevalencia de la obesidad y con ello, reducir sustancialmente la morbilidad y mortalidad atribuible a las enfermedades crónicas, implementando un programa específico dirigido de manera prioritaria a la intervención en el medio escolar. Este es el Programa PERSEO (Programa Educativo de Referencia para la Salud, Ejercicio Físico y contra la Obesidad) ¹⁶³, implantado en diferentes provincias españolas, y dirigido a niños entre los 6 y los 10 años con resultados muy favorables. Además, el estudio *Evasyon*¹⁶⁴, programa educacional (nutricional y de actividad física) y multidisciplinar, dirigido específicamente a adolescentes con sobrepeso y obesidad, a partir de los resultados obtenidos del estudio AVENA ¹⁶⁵, pero limitado a cinco ciudades españolas (Granada, Madrid, Pamplona, Santander y Zaragoza).

Además, dentro de este marco, se estableció en 2005 el código PAOS (Programa de Autorregulación de la Publicidad de los Alimentos) dirigida a menores, al que se suscribieron 33 empresas españolas.

Todas estas iniciativas para controlar el aumento en la prevalencia de la obesidad tienen como limitación común su imposibilidad para continuar en el tiempo por falta de financiación económica.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que las medidas de prevención de la obesidad relativas a la modificación de los estilos de vida han de monitorizarse para determinar su efectividad. En este sentido, la Inspección de la Intervención en Salud Europea y la Oficina de Estadística de la Comisión Europea (EUROSTAT), estudian los indicadores de los patrones de conducta y tendencias consumo. Actualmente, las intervenciones preventivas sobre la obesidad infantil no han mejorado su prevalencia, pero sí consiguen mejoras en el conocimiento y comportamiento poblacional ^{166,167}. De hecho, la capacidad para reconocer la presencia del problema es primordial, en este sentido, cabe citar que según la Encuesta Andaluza de Salud de 2003, hasta el 60% de los progenitores encuestados no percibieron la presencia de obesidad en su hijo ¹⁶⁸, siendo este hecho más frecuente en padres con sobrepeso u obesidad ¹⁶⁹. Además, alrededor

del 40% de los niños obesos subestiman su peso, y el 33% de los médicos perciben erróneamente la obesidad de los niños ¹⁷⁰.

Las estrategias preventivas deben incluir el fomento precoz de hábitos alimentarios y de actividad física saludables, mejorando los entornos que promuevan aquellos no adecuados, considerándose más efectivas aquellas que incluyen un componente comunitario ¹⁷¹. Además, por parte de los progenitores, se debe procurar el control del consumo proteico elevado, especialmente en la etapa inicial de la vida, las comidas de alta densidad energética, ricas en AG saturados y trans, “comidas rápidas” y porciones alimentarias, el incremento de fibra, frutas y verduras, y el establecimiento de un horario regular de comidas, sin prescindir del desayuno ^{119,172}. El éxito de estas medidas dependerá fundamentalmente de la implicación familiar creando un entorno propicio para la salud del niño ¹⁷³, de hecho, los programas de intervención educativa para padres, con el objetivo de modificar la dieta hacia otra más saludable, parecen ser las herramientas más adecuadas para enfrentar la obesidad ¹⁷⁴.

Tratamiento dietético

Tras la detección de sobrepeso u obesidad, se deberán corregir los errores dietéticos y elaborar un plan de intervención individualizado, según el grado de obesidad. Así en los niños con sobrepeso u obesidad leve podría indicarse únicamente la corrección de errores dietéticos; en la moderada, además de lo anterior, se debería establecer una dieta hipocalórica ajustada a la edad (pues el mantenimiento de peso a lo largo del tiempo junto al incremento de la talla provocará una disminución del IMC); y en la grave o rebelde, se tendría que establecer una dieta hipocalórica acorde a la edad, con una restricción energética de hasta el 25-30% ^{175,176}.

El seguimiento de la dieta mediterránea es recomendable por sus reconocidos beneficios nutricionales. Esta incluye una amplia variedad de alimentos, especialmente de origen vegetal, con cierta proporción de hidratos de carbono, poseyendo una capacidad saciante alta. Estas características le confieren una fácil adherencia y utilidad tanto para el tratamiento de la obesidad como para etapas posteriores, por lo que ha demostrado ser efectiva en la pérdida ponderal de un modo estable ¹⁷⁷.

Complicaciones de la obesidad y alteraciones metabólicas asociadas

Existe una íntima relación entre la patología del tejido adiposo y las enfermedades metabólicas, surgiendo de esta términos como “adiposopatía” ¹⁷⁸ y “diabesidad” ¹⁷⁹. El estrés oxidativo parece ser un enlace entre las alteraciones derivadas de la acumulación de grasa y la aparición de un conjunto de problemas de salud, incluyendo la alteración en la secreción de adipocinas, la inflamación y la IR ^{31,180,181}.

Debido al exceso de tejido adiposo, las personas con obesidad presentan una alteración de la función endocrina de dicho tejido ¹⁸² en la que participan las secreciones de adipocitos y macrófagos ¹⁸³, ligada a una mayor presencia de estrés oxidativo e inflamación ^{30,184,185,186}, lo que promueve alteraciones que afectan a los tejidos periféricos ^{9,30,187} incluyendo a aquellos que intervienen en el metabolismo energético, en particular al hígado ¹⁸⁸, al músculo esquelético ¹⁸⁹, al propio tejido adiposo y al plasma sanguíneo ³¹. Incluso la función inmunitaria puede verse

comprometida también, pudiendo derivar en un estado inflamatorio crónico a través de respuestas inmunitarias adaptativas e innatas ¹⁹⁰. Si esta situación no se resuelve adecuadamente, continúa evolucionando a un estado crónico que desencadenará diferentes patologías en etapas posteriores.

La prevención y el tratamiento de la obesidad infantil y sus complicaciones a través del manejo dietético y del ejercicio físico, para la pérdida de peso corporal y la reducción de la masa grasa, así como también para manejar el estrés oxidativo, la inflamación, y el daño endotelial, podría mejorar las comorbilidades de la obesidad, incrementando la calidad de vida de los niños y evitando la futura sobrecarga de los sistemas de salud. Además, la identificación precoz de algunos biomarcadores (de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial) posibilitaría la actuación en fases preclínicas y reversibles ¹⁹¹. Igualmente, el conocimiento de su relación con los patrones dietéticos existentes en niños con obesidad, puede contribuir a identificar a los individuos de riesgo, facilitando de esta forma el éxito y la eficacia en el abordaje.

La obesidad en la infancia y/o adolescencia es un importante factor de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades asociadas a una elevada morbimortalidad en la edad adulta ^{26,192}. En edades más jóvenes, los niños y adolescentes también presentan de forma asociada a la obesidad un estado inflamatorio crónico ¹⁹ y un elevado estrés oxidativo, así como algunas complicaciones metabólicas ^{20,21} resumidas en la **Figura 7**, como dislipemias, IR²², disfunción endotelial ²³, y por tanto, un mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV) ^{24,25}, que aumenta con el IMC.

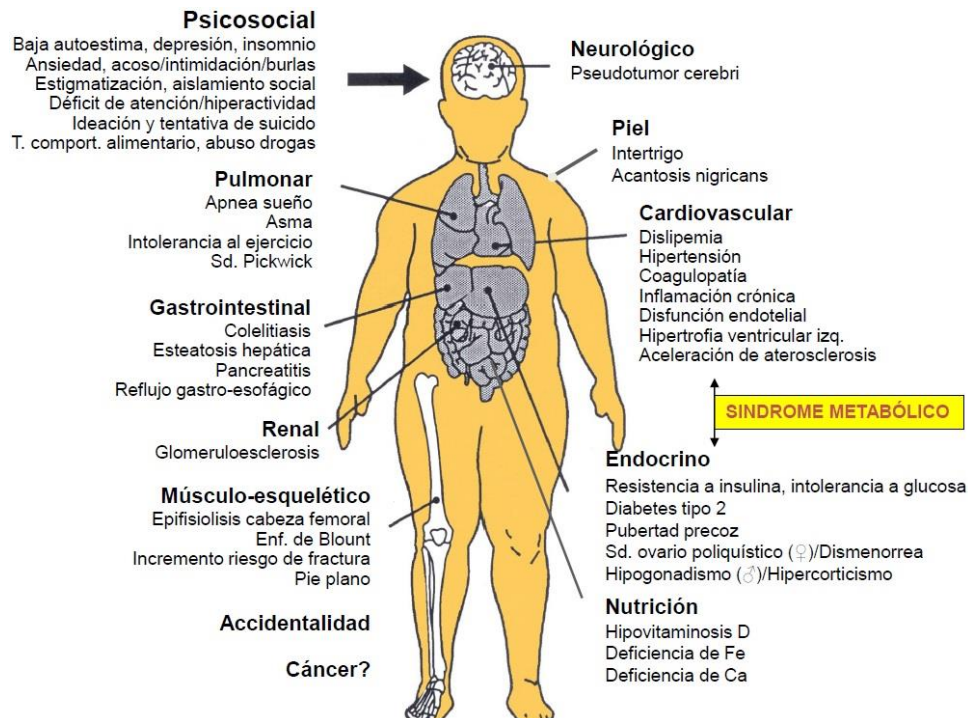


Figura 7. Principales complicaciones de la obesidad infanto-juvenil. Tojo R *et al.*, 2008. Modificado de Ebbeling CB, *et al.*, *Lancet*, 2002 ⁸.

A continuación, se comentan las principales complicaciones de la obesidad: dislipemia, síndrome metabólico (SM), resistencia a la insulina (IR) y enfermedades cardiovasculares (ECV).

Dislipemia

La relación existente entre la obesidad y las alteraciones del metabolismo lipídico es bien conocida. En adultos, la dislipemia asociada a la obesidad se caracteriza por niveles séricos elevados de colesterol total y triglicéridos (TG), con niveles elevados o normales de colesterol LDL (LDLc), junto con menores niveles de colesterol HDL (HDLc) ¹⁹³.

Así mismo, los niños y adolescentes con obesidad tienden a tener elevado el colesterol total, el LDLc y los TG y disminuido el HDLc ^{175,194,195}. Además, cuando los niveles de colesterol total se encuentran dentro de los límites normales, las relaciones colesterol total/HDLc, LDLc/HDLc y APOB/APOA-1, suelen estar elevadas con respecto a los no obesos, lo que mostraría un descenso relativo del HDLc ¹⁹⁶.

Se estima que la obesidad infantil incrementa 2,4 veces el riesgo de hipercolesterolemia y 8 veces el riesgo de exceso de LDLc ¹⁹⁷. Asimismo, en la infancia se ha evidenciado una persistencia de la disminución de los niveles de HDLc y de la elevación de los de LDLc y de la presión arterial, incrementando la probabilidad de que estos niños se conviertan en adultos obesos y con dislipemia, adquiriendo un riesgo especial de aterogénesis y riesgo cardiovascular ¹⁷⁵.

Las dislipemias asociadas a la obesidad infantil, consideradas componentes del SM, son la hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDLc ¹⁹⁸, aunque algunos autores incluyen también el colesterol plasmático total ¹⁹⁹. Estas alteraciones del metabolismo lipídico están asociadas a estados de IR, con la presencia o no de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La IR, fundamentalmente en las células musculares y en los adipocitos conlleva un aumento de la concentración plasmática de insulina a lo largo del día y, como consecuencia, también una elevación en los niveles de ácidos grasos libres (AGL).

Síndrome metabólico (SM):

El SM se puede definir como un conjunto de alteraciones antropométricas, fisiológicas y bioquímicas específicas que predisponen a los individuos afectados al desarrollo de ECV, así como de DM2 ^{200,201}. Se caracteriza por la presencia de hipertensión (HTA), dislipemia aterogénica (HTG y niveles bajos de HDLc) y un metabolismo glucídico alterado ^{202,203}. Además, la asociación de la obesidad con el SM y el riesgo cardiovascular está especialmente relacionada con el patrón corporal de distribución grasa central o visceral ^{204-206,201}, por lo que se aconseja su estimación a partir del perímetro de la cintura, como medida rutinaria en todos los niños y adolescentes con obesidad, y se incluye como uno de los criterios para definir el SM ²⁰⁴.

En cuanto a su etiología, además de otros factores genéticos y ambientales, la IR y la obesidad (especialmente la visceral) parecen ser sus principales causas, implicando mecanismos en los que participan mediadores inflamatorios y de estrés oxidativo.

Las alteraciones metabólicas asociadas al SM se inician en la infancia pudiendo manifestarse en la adolescencia o en el principio de la vida adulta ²⁰⁷ mostrando una tendencia secular de SM en niños obesos ^{208,209}. Incluso en los niños prepúberes con obesidad la presencia del SM es una realidad, mostrando en España una prevalencia del 8 al 31% en función de la definición

empleada ²¹⁰, habiéndose relacionado con algunos marcadores de inflamación, daño endotelial y riesgo cardiovascular, a través de una escala diagnóstica (“MetScore”) ²¹¹.

La presencia de SM aumenta por dos el riesgo de desarrollar ECV en los próximos 5-10 años, y por 5 el desarrollo de DM2 ²¹². El SM en la infancia predice la presencia en la etapa adulta de SM, aterosclerosis subclínica y DM2 ²¹³. Igualmente, los niños con obesidad tienen mayor riesgo de mantener la obesidad en la etapa adulta, y un mayor riesgo para desarrollar SM, DM2 y ECV a edad temprana. De hecho, el estrés oxidativo y las alteraciones del SM aparecen ya en la infancia, especialmente en aquellos con obesidad ^{23,209,210,214}.

Además, es de gran importancia la elevada persistencia en el tiempo de los componentes del SM y de los parámetros inflamatorios y adipoquinas: “*The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*” ²¹⁵ demostró la persistencia de los componentes del SM seis años después de su primera evaluación, y el “*Bogalusa Heart Study*” mostró que el 60% de los niños clasificados como de alto riesgo lo seguían siendo ocho años después ²¹⁶.

Parece ser que la prevalencia así como las interacciones entre estos componentes varían según el sexo, la edad y el grupo étnico ²⁰³. Por otro lado, la definición del SM no está exenta de problemas: 1) todos los componentes del SM son variables continuas, lo que implica la necesidad de definir puntos de corte que aún no están consensuados; 2) todas estas variables están interrelacionadas, pero su relación fisiopatológica todavía no se conoce de forma completa; y 3) la inclusión de la IR o diabetes como componente de diagnóstico es una cuestión que genera controversia, aunque desde el punto de vista fisiopatológico parece ser el factor central ¹⁹⁸.

Existen diferencias entre los criterios más utilizados para el diagnóstico de SM en adultos ^{217,218}, igualmente se debate su definición en edades más tempranas ²¹⁹, ya que los cambios que tienen lugar durante el crecimiento y el desarrollo hacen que la identificación de criterios apropiados y sus de puntos de corte para el diagnóstico el SM en niños y adolescentes sea mucho más complicada ²²⁰. Incluso se han utilizado criterios de análisis de clústeres para la determinación del riesgo metabólico ²²¹. No obstante, independientemente de la definición utilizada, algunos autores ²¹⁰ han diagnosticado el SM tanto en niños como en adolescentes obesos, aunque es importante destacar que la frecuencia fue mayor en estos últimos.

Por último, se ha observado que algunos individuos con obesidad con un perfil metabólico sano, presentan un bajo riesgo para presentar ECV ²²². Este fenotipo está asociado a baja deposición de tejido adiposo, bajas concentraciones de marcadores inflamatorios, y sensibilidad insulínica preservada ²²³.

Resistencia a la insulina (IR):

La mayor parte de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares de la obesidad están estrechamente relacionadas con la presencia de insulina elevada en plasma y de IR ^{224,225}.

Se estima que aproximadamente el 55% de la variabilidad de la sensibilidad a la insulina en los niños está determinada por el contenido de tejido adiposo ²²⁶. La relación entre IMC e hiperinsulinismo se puede observar desde la infancia y adolescencia ²²⁷, de tal forma que varios

estudios han demostrado una menor sensibilidad de la insulina en niños en presencia de obesidad²²⁸. La obesidad se considera su principal factor de riesgo, seguida en menor medida por el sedentarismo, la pubertad, la etnia y los antecedentes familiares de DM2 y/o intolerancia a la glucosa²²⁹.

El metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética están basados en la producción y secreción adecuada de insulina por el páncreas y en la sensibilidad tisular ante la acción de esta hormona²⁰⁰. La IR se caracteriza por la ausencia de una respuesta normal a la acción de dicha hormona en los tejidos periféricos diana. La IR se compensa a través de la hiperproducción de insulina (hiperinsulinismo), lo que puede ser compatible con una glucemia normal. Solo cuando este mecanismo compensatorio resulte insuficiente para mantener la homeostasis aparecerá intolerancia a la glucosa y posteriormente DM2. Esto último explica por qué la DM2 no es un hallazgo frecuente en los niños con obesidad, a pesar de que una proporción elevada de ellos presenten IR²³⁰.

La IR a nivel celular ocurre en múltiples tejidos y resulta en un incremento de la liberación de glucosa de origen hepático y una captación disminuida a nivel de los tejidos muscular y graso. El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad induce IR parece ser complejo y multifactorial, implicando factores genéticos y ambientales (como dieta y actividad física), e incluye la disminución efectiva del número de receptores de insulina, los defectos del receptor de la insulina o en la señalización intracelular posreceptor, el incremento de los AGL circulantes que interfieren con la captación de glucosa a nivel periférico, la disminución efectiva del número de mitocondrias y/o a su disfunción en el tejido muscular y, el incremento del depósito de grasa visceral, siendo este último el principal factor independiente de riesgo para el desarrollo de IR, tanto en la infancia como en etapa adulta²³¹. La inflamación parece tener un papel importante en la patogénesis de la IR²³². En sujetos con obesidad, la respuesta inflamatoria puede dar lugar a señales alteradas en las rutas metabólicas inhibiendo directamente los receptores de insulina²³³, habiéndose observado asociación entre la inflamación y el riesgo y la incidencia de diabetes^{234,235}. También hay que tener en cuenta que en el periodo de desarrollo puberal normal existe un estado transitorio de IR que aumenta al comienzo de la pubertad, alcanzando el pico máximo a mitad de esta, y retornando a los niveles prepuberales una vez finalizada. El incremento en la pubertad de la hormona de crecimiento, las hormonas sexuales, y los factores de crecimiento *insulin-like* puede ser la causa de esta forma de IR²³⁶.

En el año 1985 algunos autores definieron la IR en referencia al índice HOMA-IR, con valores superiores a 2²³⁷. Estudios españoles, también en base al índice HOMA-IR en niños, establecen valores menores a 2 como normales, IR con valores entre 2-3, e IR grave a partir de valores mayores a 3²³⁸. Otros autores fijan como punto de corte para la IR una cifra de 3²³⁰, 4²²⁸ o cercano a este valor²³⁹. Se requieren más estudios para aclarar estos puntos de corte, así como su relación con el género y el estadio puberal.

Enfermedades cardiovasculares (ECV):

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado que las ECV son la causa principal de muerte a nivel mundial²⁰². De hecho, se ha estimado que causaron 17,9 millones de muertes en el año 2016 (31% de las muertes totales, y un 37% de las prematuras)²⁰². Además,

los países de bajo y medio nivel socioeconómico se encuentran más afectados puesto que reúnen aproximadamente tres cuartas partes de las muertes por ECV ²⁰².

El estado inflamatorio crónico se asocia con la ECV ²⁴⁰, sugiriendo un rol importante en el origen y desarrollo de la aterosclerosis ²⁴¹, especialmente en sus estadios iniciales, ya que desencadena la formación de la placa de ateroma y su evolución a placa compleja de mayor riesgo ²⁴⁰. La aterosclerosis puede derivar en futuras ECV, como la enfermedad de las arterias coronarias. Además, la placa aterosclerótica puede contribuir a la cascada de producción de más componentes inflamatorios que liberan compuestos protrombóticos y procoagulantes que pueden precipitar la formación de trombos ^{242,243}. La aterosclerosis puede tener su origen en la infancia ²⁴⁰, de hecho se ha demostrado la correlación entre la presencia de diversos factores de riesgo y la severidad de la aterosclerosis coronaria y aórtica en población juvenil ²⁴⁴, aunque los síntomas puedan aparecer varios años después ²⁴⁵. De hecho, en niños y adolescentes se ha observado la aparición conjunta de factores de riesgo metabólico y cardiovasculares mencionados previamente como obesidad central, HTA, IR, y dislipemia aterogénica ²⁰⁶. Estos trastornos metabólicos tienden a continuar desde la infancia a la edad adulta ²⁴⁶, por lo que la salud cardiovascular durante la adolescencia es clave para evitar el desarrollo de ECV ²⁴⁷.

Por otro lado, en niños con obesidad, la IR interviene en la fisiopatología de la HTA, junto a la hiperactividad del sistema nervioso simpático y anomalías de la estructura y la función vascular. El hiperinsulinismo se relacionaría con la HTA al estimular la retención crónica de sodio, el sistema nervioso central y el crecimiento de la musculatura lisa vascular, asociado a factores genéticos y medioambientales ¹⁷⁵. En este sentido, algunos estudios ²⁴⁸ evidencian que los sistemas de transducción de señales de la insulina y la angiotensina II comparten efectos a nivel de diferentes células y tejidos diana, y que la insulina parece estimular la acción de la angiotensina II. Además, la hiperglucemia también contribuye al desarrollo de ECV, debido a que disminuye la síntesis de óxido nítrico (NO) e incrementa la de angiotensina II y la endotelina, favoreciendo la vasoconstricción y la permeabilidad vascular ²⁴⁹. En niños con obesidad, se han observado valores medios de tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) más elevados que en sus homólogos con normopeso, ¹⁹⁴. La evolución clínica de la HTA de la obesidad parece estar caracterizada inicialmente por un predominio de hipertensión sistólica aislada ^{250,251}. De hecho, algunos estudios encontraron la hipertensión sistólica como la forma más frecuente en niños con obesidad ²⁵², sin embargo, otros estudios encontraron valores de TAD superiores en obesos con respecto a los normopeso ¹⁹⁵.

La obesidad infantil tiende a perpetuarse en la edad adulta facilitando el desarrollo de disfunción vascular y cardíaca, produciendo alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y en el perfil de los lípidos plasmáticos, aumentando el estrés oxidativo y la inflamación, estimulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático, la IR, alterando los niveles de AGL, leptina, adiponectina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y moléculas de adhesión vascular, entre otros factores. Estos mismos factores, además, contribuyen al proceso inflamatorio vascular y aceleran el proceso aterosclerótico, favoreciendo el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo, síndrome coronario agudo o arritmias. Todo ello lleva al desarrollo de HTA y la aparición precoz de la aterogénesis ^{213,244}, aumentando así el riesgo de SM y la mortalidad cardiovascular en la vida adulta ^{95,206,253}.

La *American Heart Association* (AHA) propuso un índice de salud cardiovascular ideal (ASCVD –*atherosclerotic cardiovascular disease*-) útil para la prevención precoz de eventos cardiovasculares futuros ²⁵⁴, que incluye el IMC, la dieta y la actividad física ²⁵⁵, siendo los ítems más difíciles de cumplir entre los adolescentes la actividad física y la dieta ²⁵⁶. Diversos biomarcadores también se han asociado con el riesgo cardiovascular, incluso en la infancia ^{257,211,258}.

ALTERACIONES METABÓLICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD: MECANISMOS Y BIOMARCADORES

El estrés oxidativo, la inflamación y el daño endotelial son mecanismos implicados en el desarrollo de las complicaciones derivadas de la obesidad. Para estudiar estos procesos frecuentemente se estudian sus “biomarcadores”: características que se pueden medir objetivamente, que pueden evaluarse como indicador de exposiciones, de procesos biológicos normales o patogénicos, o de respuestas a una intervención determinada a diferentes niveles (bioquímico, molecular, celular, fisiológico, antropométrico, etc.).

A nivel molecular, estos pueden ser citoquinas: proteínas que, como agentes de comunicación intercelular, están involucradas en la regulación de la inflamación, afectando diversas funciones (activación de receptores específicos de membrana, proliferación, diferenciación, quimiotaxis, crecimiento, modulación de la expresión y secreción de otras sustancias, etc.).

También se estudian otros tipos de sustancias (hormonas, enzimas, marcadores celulares en membranas, moléculas solubles de transporte o adhesión, nutrientes, etc). Además, a otros niveles, pueden utilizarse como biomarcadores diferentes líneas celulares, parámetros fisiológicos y antropométricos.

Para monitorizarlos de forma útil, estos biomarcadores deben estar validados de forma que reflejen el estado de salud presente, permitiendo predecir condiciones futuras, sin embargo, la necesidad de su validación frena su desarrollo y empleo.

En este sentido, no existe suficiente consenso sobre cuáles son los marcadores que mejor representan el estrés oxidativo, la inflamación y el daño endotelial, ni cuáles diferencian entre respuestas agudas y crónicas, por lo que se utiliza un grupo amplio de moléculas.

Además, existen varias limitaciones en su estudio. Por un lado, las variaciones debidas a factores moduladores como la edad, el sexo, el genotipo, la grasa corporal, y factores de estilo de vida como la dieta y el ejercicio, entre otros. Por otro lado, es cuestionable que las mediciones estáticas sean informativas del estado de salud, en base al concepto de que la salud se define por la habilidad de adaptación a los desafíos, por lo que puede ser más razonable realizar estas mediciones en respuesta a un determinado cambio. Además, otra gran limitación es la falta de homogeneización de las metodologías utilizadas en su determinación en los distintos laboratorios.

La investigación en biomarcadores es un área emergente de la cual se esperan avances significativos en los próximos años, que ayudarán a comprender la fisiopatología de numerosas enfermedades como la obesidad y sus complicaciones, lo cual es clave para su prevención y tratamiento.

Tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo se puede clasificar en tejido adiposo blanco (el principal en humanos) y marrón (menos abundante y de gran importancia para la termogénesis). El tejido adiposo blanco está constituido por diferentes células, como adipocitos maduros, preadipocitos, fibroblastos, y macrófagos. El tejido adiposo blanco posee características distintas según su ubicación sea visceral o subcutánea, y se caracteriza por una vascularización limitada, dependiente del peso corporal y del estado nutricional.

El tejido adiposo desempeña un papel crítico en la homeostasis energética. Por un lado, gracias a los adipocitos, a través del almacenamiento de TG (implicado en las funciones de aislamiento térmico, amortiguación, y almacenamiento de energía ²⁵⁹. Por otro lado, gracias principalmente a células estromales (células endoteliales, fibroblastos, leucocitos y macrófagos) también actúa como un órgano endocrino (autocrino y paracrino) e inmunomodulador activo, que responde a señales hormonales, neurales y de nutrientes, sintetizando y secretando sustancias metabólicamente activas que, implicándose en una variedad de complejas rutas moleculares, regulan procesos locales y sistémicos.

Entre ellas destacan las llamadas adipoquinas, como leptina, adiponectina, resistina, visfatina, vaspina ²⁶⁰, proteína transportadora de retinol-4, mediadores de la inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquinas (IL) proteínas inmunoquimiotácticas (como la proteína quimiotáctica de monocitos o MCP-1), procoagulantes (como el aPAI-1), factores de crecimiento (como el de hepatocitos o HGF, y el nervioso o NGF) ²⁶¹, y sustancias vasoactivas (como endotelinas, angiotensinógeno). Algunos de los procesos que modulan estas moléculas incluyen la alimentación, la función neuroendocrina, y el sistema inmunitario, tales como: apetito, balance energético, sensibilidad a la insulina, metabolismo hidrocarbonado y lipídico, función tiroidea, termogénesis, glucemia, tensión arterial, aterogénesis, hemostasia, metabolismo óseo, reproducción, etc.

Tejido adiposo y biomarcadores: alteraciones relacionadas con la obesidad

El tejido adiposo tiende hacia la lipólisis (obteniendo AGL y glicerol) o hacia la lipogénesis (esterificando ambos y formando TG) en función del balance energético ²⁶². Cuando este balance es positivo y prolongado, el tejido adiposo responde modulando su fenotipo, como muestra la **Figura 8**, aumentando los depósitos de grasa, a través de la proliferación de preadipocitos (hiperplasia) y la hipertrofia de los adipocitos maduros, que muestran una menor densidad de receptores de insulina y receptores beta-3 adrenérgicos.

Además, el tejido adiposo responde a la consecuente hipoxia con un crecimiento estromal y vascular ¹⁸⁴, y una secreción de sustancias químio atractivas que facilitan la diapédesis de los macrófagos (cuyo número aumenta), los cuales poseen una actividad dual, tanto antiinflamatoria (fagocitando los detritus adipocitarios), como pro-inflamatoria (secretando diversas citoquinas y estimulando la angiogénesis) ²⁶³. En este sentido, el tamaño de los adipocitos se correlaciona con el número de macrófagos, así como con una expresión diferencial de factores pro- y antiinflamatorios, dominando la presencia de los primeros ²⁶⁴. No obstante, la expresión génica del tejido adiposo es dinámica y modificable con las variaciones ponderales.

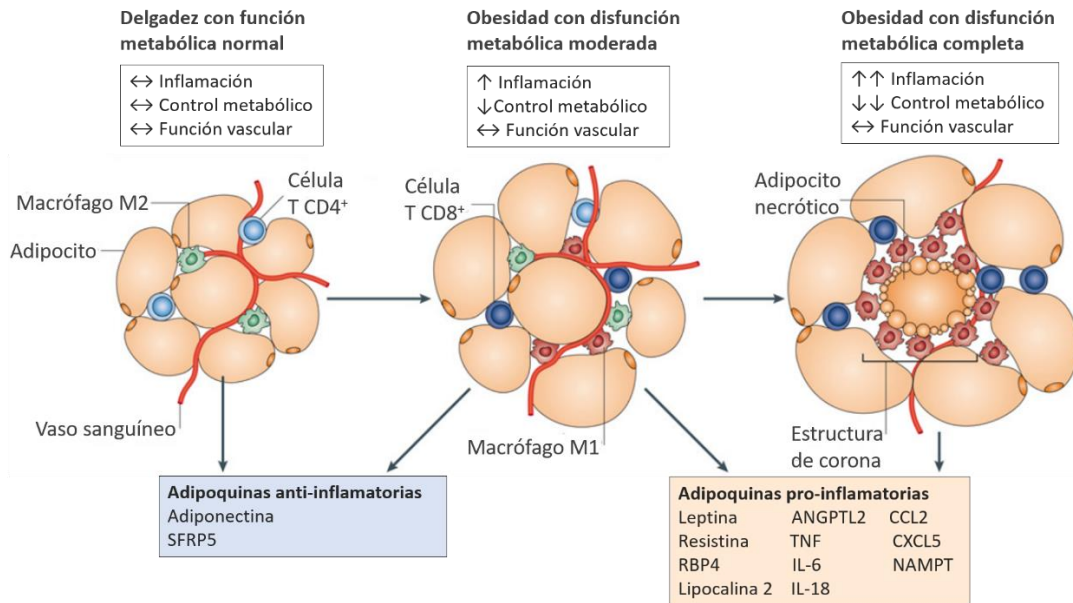


Figura 8. Modulación fenotípica del tejido adiposo. Adaptada de Ouchi N *et al.*, *Nat Rev Immunol*, 2011 ⁹. SFRP5: proteína secretada 5 relacionadas a receptores *frizzled*, ANGPTL2: proteína 2 similar a la angiopoyetina, RBP4: proteína de unión al retinol 4, TNF: factor de necrosis tumoral, IL-6: interleuquina 6, IL-18: interleuquina 18, CCL2: ligando de quimioquinas 2 (MCP-1), CSCL5: quimioquina CSCL5, NAMPT: nicotinamida fosforibosiltransferasa.

El balance energético positivo implica mayores niveles de glucosa y AGL en la circulación sistémica, favoreciendo su acumulación en el músculo esquelético, cardíaco, endotelio e hígado, generando una lipotoxicidad que conduce a la apoptosis celular. A su vez, la hipoxia y el balance energético positivo incrementan la utilización de glucosa, con la consecuente sobre-activación de las cadenas de transporte de electrones mitocondriales y del retículo endoplasmático, incrementando el estrés oxidativo celular (a través de la liberación de anión superóxido, etc.), y con ello la secreción de adipoquinas y la inflamación, tal y como muestra la **Figura 9**.

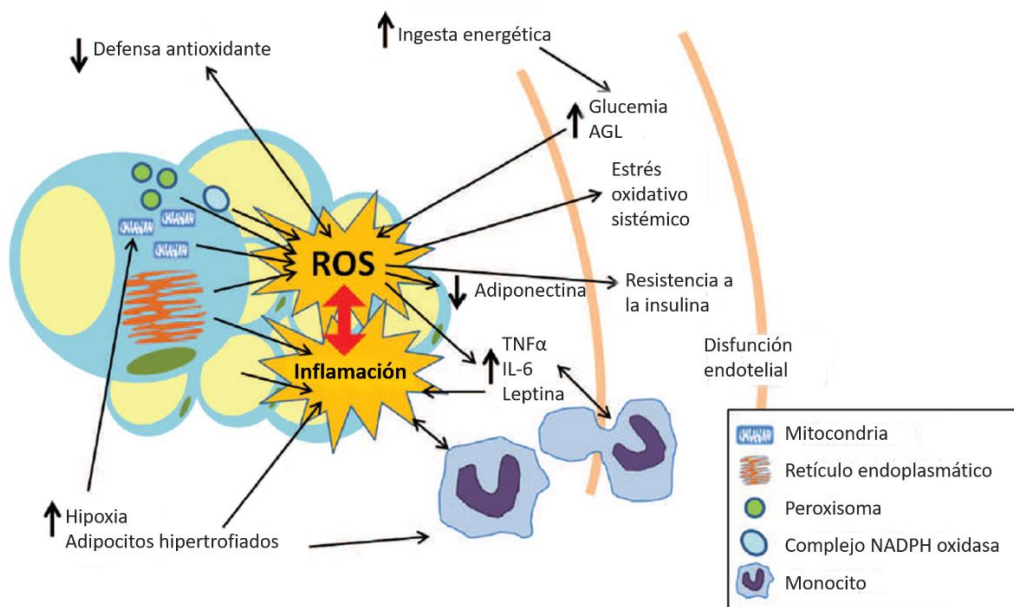


Figura 9. Esquema representando el origen de las ROS y la inflamación en el contexto de la obesidad. Adaptada de Ruperez AI, Universidad de Granada, 2014 ¹⁰. ROS: especies reactivas de oxígeno, AGL: ácidos grasos libres, IL-6: interleuquina G, TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

Además, las citoquinas secretadas por los macrófagos presentes en el tejido adiposo estimulan la producción de CRP y la inflamación hepática, induciendo una respuesta inflamatoria sistémica que se retroalimenta, incrementándose progresivamente y cronificándose finalmente, facilitando también el desarrollo de la IR ²⁶⁵. A esta IR se suma la insulinopenia generada por el acúmulo lipídico pancreático, que en conjunto puede llevar al establecimiento de la DM2. De hecho, se ha comprobado una correlación positiva entre la cantidad de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y la IR²⁶⁵.

La **Figura 10** muestra un esquema de este proceso inducido por la obesidad, sobre todo por la visceral, que tiende a la cronificación, y está ligado a mecanismos de estrés oxidativo, inflamación, con efectos dañinos a nivel local (por la citotoxicidad de las adipoquinas) y sistémico (a través de la sobreexpresión de los niveles plasmáticos de numerosas sustancias) que incrementan el riesgo metabólico y cardiovascular, favoreciendo el desarrollo de dislipemias, IR, DM2, HTA, aterosclerosis, enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), entre otras^{259,266,267,268,269}.

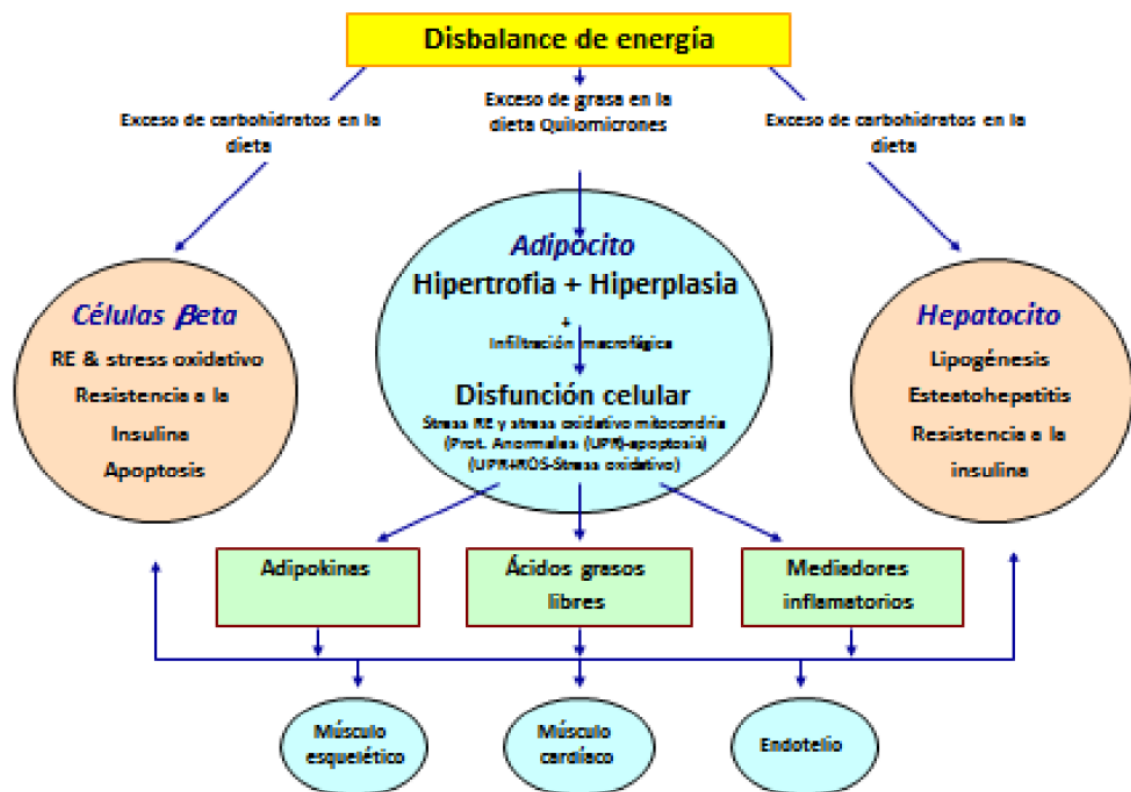


Figura 10. Consecuencias del desequilibrio energético. De Ferranti *et al.*, *Clinical Chemistry*, 2008 ¹¹.

En resumen, para la normal homeostasis del organismo, se requiere un tejido graso funcional, sin embargo, en presencia de obesidad, el tejido adiposo blanco sufre alteraciones a nivel molecular, celular, e histológico (moduladas por factores adipocitarios o no adipocitarios), que pueden favorecer la transición hacia un fenotipo disfuncional a nivel metabólico e inmunitario, que conlleva un incremento del riesgo metabólico y cardiovascular ^{266,267}.

Adipoquinas

La presencia de señales infecciosas o inflamatorias induce a la expresión y secreción de diversas sustancias en el tejido adiposo (principalmente por adipocitos y macrófagos) como las proteínas de fase aguda (como CRP y PAI-1), citoquinas proinflamatorias (como TNF α e interleuquinas), moléculas de activación endotelial como la molécula soluble de adhesión a células vasculares (sVCAM-1) y la molécula soluble de adhesión intercelular (sICAM-1), y adipoquinas (como leptina, adiponectina, y resistina) ²⁷⁰.

Las adipoquinas son las citoquinas típicas del tejido adiposo. En el contexto de la obesidad, actúan enlazando las respuestas inflamatorias locales y sistémicas. Su desregulación, promovida por el estrés oxidativo, actúa de forma sinérgica en las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad ²³.

a) Leptina:

Fue la primera adipoquina que se descubrió (en 1950). Es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada principalmente por adipocitos, y en menor medida por miocardiocitos, hepatocitos y células endoteliales ²⁷¹. Sus receptores se distribuyen ampliamente en diversos órganos (corazón, pulmón, hígado, riñón y páncreas) y células (leucocitos, plaquetas, células endoteliales y musculares lisas vasculares). La leptina y su receptor presentan similitudes estructurales y funcionales con la familia de la interleuquina 6(IL-6). Presenta una relación muy estrecha con el desarrollo de resistencia a la insulina en niños y adolescentes con obesidad ²⁷².

Se considera un marcador de la cantidad de grasa total, ya que su síntesis varía fundamentalmente según el IMG, aunque también depende de género, edad, y factores hormonales ²⁷³. En este sentido, su síntesis se inhibe por la estimulación adrenérgica y la somatostatina, y se incrementa por insulina, glucocorticoides, TNF α , interleuquina 1 (IL-1), y endotelina²⁷⁴. Además, el transportador soluble de la leptina es capaz de modular su biodisponibilidad, bloqueando sus efectos si éste se encuentra en grandes cantidades; a diferencia de este, la leptina aumenta con la edad. Por otro lado, la CRP favorece la resistencia a la leptina al unirse a la misma, inhibiendo su unión al receptor, lo que disminuye su funcionalidad ²⁷⁵.

En sujetos obesos los niveles de leptina están aumentados mientras que los de su transportador están disminuidos, y lo contrario ocurre en situaciones de demanda o deficiencia energética (lo que favorece menor gasto energético y mayor apetito para contrarrestar dichas situaciones). Sin embargo, esta regulación no sirve como predictora del SM ²⁷⁶.

El metabolismo de la glucosa se ha postulado como el principal determinante de la secreción de leptina, ya que los niveles de leptina circulante disminuyen en condiciones de restricción calórica y en ayunas, mientras que aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos²⁷⁷. La aparente disminución de los efectos anorexigénicos y de la pérdida de peso son el resultado de un mecanismo de resistencia a la leptina²⁷⁸. Durante la pérdida de peso, los niveles circulantes de leptina se reducen, y con ellos los de otros marcadores inflamatorios asociados con la obesidad ²⁷⁹.

Su principal función es controlar la ingesta, actuando sobre el centro hipotalámico de control de la saciedad (tras introducirse en los fluidos cerebroespinales por endocitosis y unirse a su receptor específico), activando múltiples vías neuropeptídicas que llevan a la reducción del apetito y al aumento del gasto energético, mediante la inhibición de la lipogénesis y la estimulación de la termogénesis y la lipólisis²⁸⁰, reduciendo los niveles intracelulares de lípidos, mejorando así la sensibilidad a la insulina a través de la activación de la AMPK (proteína quinasa activada por adenosin monofosfato)²⁷³. De este modo favorece el descenso de la masa grasa y el peso corporal.

Además, actúa a diferentes niveles en el sistema cardiovascular y renal, aumentando la actividad simpática, la excreción de sodio y agua, así como la sensibilidad a la insulina^{281,282}. Sin embargo, en presencia de obesidad se desarrolla una resistencia a las acciones de la leptina respecto a la disminución de la ingesta y pérdida de peso, manteniéndose la activación simpática a nivel renal, llamándose este fenómeno “resistencia selectiva a la leptina”²⁸³.

Tiene un efecto pro-aterogénico, propiciando la proliferación y migración de las células musculares lisas, la angiogénesis, la hiperplasia de la neointima vascular y la inflamación vascular, estando relacionada con el estrés oxidativo, la MCP-1, la endotelina (produciendo vasoconstricción), el factor de necrosis kappa B (NFκB) y la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP-2)^{284,285}. Además, promueve la agregación plaquetaria en personas con obesidad^{286,287}. Se correlaciona positivamente con el PAI-1 y el factor de Von Willebrand, independientemente de la obesidad. Induce disfunción endotelial al incrementar sICAM-1 y sVCAM-1²⁸⁸ y contribuye a la vasculopatía a través de la regulación central sobre el sistema nervioso simpático²⁷⁰, y el NO endotelial y la natriuresis. La leptina se correlaciona positivamente con la tensión arterial, observándose niveles elevados en pacientes con HTA²⁷¹.

Favorece la quimiotaxis de los neutrófilos y la proliferación y diferenciación de los monocitos al aumentar la secreción de TNFα, IL-6 y MCP-1 por los mismos²⁸⁸. Origina funciones antiapoptóticas en diferentes células (linfocitos T, células leucémicas, y progenitores hematopoyéticos linfocitarios y megacariocitarios)²⁷⁴, favoreciendo la diferenciación y proliferación de las mismas²⁶¹.

Regula la respuesta inflamatoria inmunitaria: incrementa la capacidad fagocitaria de los macrófagos (aumentando su secreción de citoquinas proinflamatorias como TNFα, IL-6, IL-12 y CRP)^{274,289}, favoreciendo el linaje de linfocitos Th1 (aumentando su secreción de INF-γ e IL-2)²⁹⁰, e inhibiendo la producción de linfocitos T memoria, y aumenta la producción de los linfocitos B. La resistencia periférica a la leptina en la obesidad conduce a una disfunción del sistema inmunitario que aumenta la susceptibilidad a las infecciones²⁹¹.

b) Adiponectina

La adiponectina es una hormona polipeptídica con una amplia actividad biológica y originada de manera exclusiva en el adipocito maduro del tejido adiposo²⁹². Consta de un dominio globular, similar al colágeno VIII y X y el factor C1q, y de un cuerpo. Existen dos formas de adi-

ponectina, siendo más activas la de mayor peso molecular, la cual ha sido asociada con anomalías metabólicas en sujetos obesos, y considerada un factor predictor precoz de SM (OR=10)²⁷⁶.

La regulación de su síntesis y secreción es compleja: aumentan su nivel los agonistas del PPAR- γ y lo disminuyen hormonas como la insulina, catecolaminas, glucocorticoides, prolactina, hormona de crecimiento y andrógenos. Las mujeres presentan concentraciones sanguíneas más elevadas que los hombres.

A diferencia de otras adipocinas, la expresión y el nivel plasmático de la adiponectina disminuyen en una amplia variedad de enfermedades que cursan con IR y obesidad²⁹³, encontrándose niveles plasmáticos reducidos sobre todo en aquellas personas con obesidad predominantemente central^{287,294}, mientras que niveles altos de esta adipocina están relacionados con la pérdida de peso²⁹⁵.

Los niveles de adiponectina han mostrado correlación inversa con la presencia de resistencia a insulina, HTA, y dislipemia²⁸⁷, así como con los niveles de CRP y la IL-6²⁹⁶, lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL_{ox})²⁸⁸ e indicadores de daño vascular precoz²⁷⁶. No se encontraron diferencias en los valores de adiponectina entre los obesos con diabetes y los que estaban libres de la patología²⁹⁷. En individuos hipertensos, los niveles están disminuidos independientemente de la presencia de IR²⁹⁸. Se ha mostrado una disfunción endotelial en cuanto a la vasodilatación reactiva en situaciones de hipoadiponectinemia en individuos con HTA²⁹⁹, lo que señala la implicación de esta adipocina en este mecanismo involucrado en la HTA relacionada con la obesidad central.

En niños, los niveles de adiponectina son menores en aquellos con obesidad, en relación a los normopeso³⁰⁰. Sus menores niveles en niños y adultos con obesidad (relatado incluso en niños de 6 años) se han correlacionado con menores niveles de HDLc, y mayores niveles de TG³⁰¹, LDLc²⁸⁸ e insulina³⁰². Se encontraron menores niveles en aquellos con obesidad e HTA respecto a los que no presentaron estas condiciones³⁰³, encontrándose una correlación inversa entre los niveles de adiponectina y la TAS³⁰⁴. Además, la pubertad influye en los niveles de adiponectina, que disminuyen con la maduración sexual³⁰⁵.

La adiponectina ha mostrado efectos antiaterogénicos, antiinflamatorios, vasculoprotectores, insulinosensibilizantes y antiesteatósicos²⁸⁷. Mejora la sensibilidad a la insulina (disminuye la glucemia sin modificar los niveles de insulina³⁰⁶), disminuye los niveles de AGL circulantes y aumenta su oxidación, inhibe las principales enzimas hepáticas gluconeogénicas, reduce la liberación hepática y muscular de glucosa, y estimula la utilización de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos³⁰⁷. Muestra altos poderes antiinflamatorios y antiaterogénicos al inhibir la adhesión de los monocitos a las células endoteliales, la transformación de macrófagos en células espumosas, y la activación de células endoteliales. Además, inhibe la expresión de TNF α ²⁹⁵, disminuye los niveles de CRP y aumenta la producción de NO en las células endoteliales³⁰⁸. Su isoforma globular inhibe la proliferación celular y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por la oxidasa de la lipoproteína de baja densidad (LDL) durante la formación de la placa de ateroma³⁰⁹. Su deficiencia provoca una reducción de NO en las paredes vasculares y la adhesión de leucocitos, causando una inflamación vascular crónica³⁰⁸.

c) Resistina

Su nombre va ligado a una función favorecedora de la resistencia a la insulina en murinos, que, en humanos está actualmente en discusión. Pertenece a la familia de proteínas secretoras ricas en cisteína, conocidas también como moléculas “*resistina-like*” o moléculas de la zona inflamatoria (FIZZ). Se considera un marcador inflamatorio de aterosclerosis^{310,311}, y un mediador importante entre la obesidad y los procesos inflamatorios, así como de enfermedades asociadas^{312,313}, incluye asfald³¹⁰

En humanos se expresa fundamentalmente en el hígado^{314,315}, y sus niveles aumentan en las formas genéticas de obesidad inducidas por la dieta. Varios estudios han mostrado correlaciones positivas entre los niveles circulantes de resistina y la masa grasa^{316,317}, así como con la IR^{318,319}. Sin embargo, otros estudios no encuentran ninguna relación entre la expresión génica de la resistina, el peso corporal o la sensibilidad insulínica³²⁰⁻³²².

En individuos obesos los niveles de resistina se han asociado negativamente con los niveles de HDLc y apolipoproteína A (APOA), y positivamente con los de TG, HTA, perímetro de la cintura, y cociente APOA/APOB³²³. Sus concentraciones plasmáticas son mayores en mujeres con SM respecto a mujeres sin SM controles o con obesidad³²³.

En niños, algunos autores evidenciaron una correlación positiva con la obesidad central^{324,325}, IR y homocisteína, por lo que se ha sugerido que la resistina podría considerarse un marcador de riesgo cardiovascular en niños³¹⁰. Sin embargo, otros autores³²⁶ no apoyan dichas asociaciones en niños. En niños prepúberes con DM1 los niveles de resistina no se modifican tras el tratamiento con insulina, sin evidenciar relación entre esta adipocina y la glucemia y/o insulinemia³²⁷.

La resistina favorece la inflamación subclínica y la activación endotelial⁴²⁵, al promover la secreción del TNF α e IL-6 a través del NF κ B, así como la de endotelina, MCP-1, sICAM-1 y sVCAM-1^{271,306}. Este efecto puede ser inhibido por la adiponectina³²⁸. Niveles elevados de resistina se han asociado con estados de inflamación crónica y aterosclerosis³¹¹, junto con una disminución de los niveles de adiponectina¹⁹.

En murinos, donde es principalmente secretada en el tejido graso, se ha visto implicada en la inhibición de la adipogénesis (tanto a nivel de diferenciación como de hipertrofia celular) en respuesta a estados de sobrenutrición (mediante un *feedback* negativo). También participa en la IR, ya que disminuye los depósitos de glucosa y empeora la sensibilidad a la insulina en relación al incremento en la expresión adipocitaria de leptina y adiponectina (4 y 1,3 veces respectivamente), y en el descenso de los niveles de TG y AGL³²⁹. Se ha sugerido que la resistina requiere la presencia de leptina para ejercer algunas de sus funciones²⁷¹. Asimismo, aumenta la expresión de TNF α , IL-6 y proteína supresora de la señalización por citoquinas 3 (SOCS-3) favoreciendo la IR a nivel hepático. Por otra parte, tanto la hiperglucemia como la IL-6 y el TNF α , favorecen su liberación²⁸⁸.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre los sistemas de producción y eliminación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el organismo. También puede definirse en base a la capacidad de eliminar estas moléculas o reparar el daño provocado por ellas.

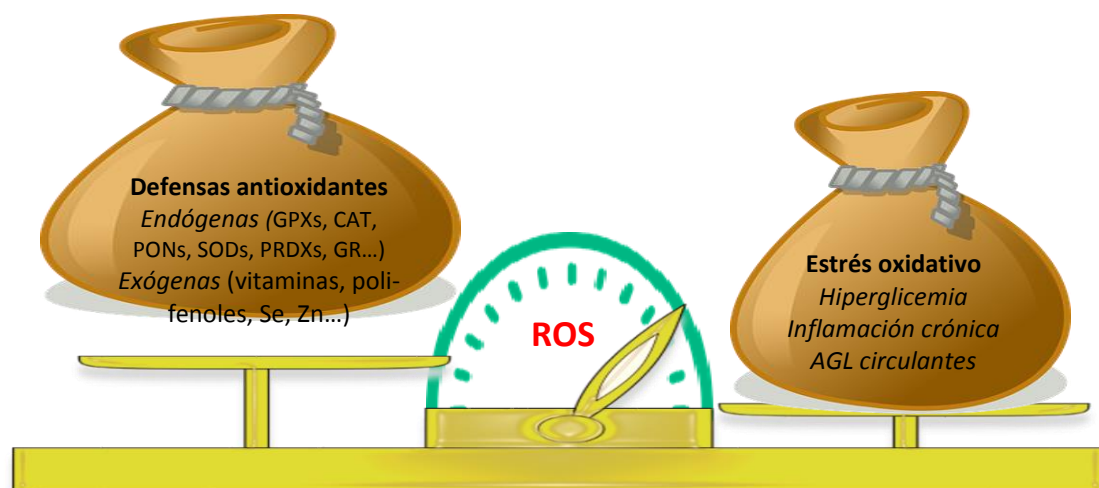


Figura 11. Sistemas de producción y eliminación de estrés oxidativo. AGL; ácidos grasos libres; CAT: catalasa; GPXs: glutatión peroxidasa; GR: glutatión reductasa; PONs: paraoxonasa; PRDXs: peroxidoxinas; ROS: especies reactivas de oxígeno, SODs: superóxido dismutasa.

Las ROS incluyen moléculas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido (O_2^-) y radical hidroxilo ($OH\cdot$). Estas sustancias pueden alterar químicamente las principales clases de biomoléculas, modificando su estructura y función. Su producción controlada ayuda en la protección contra microorganismos durante los procesos infecciosos, a la vez que contribuye a las funciones celulares normales, incluyendo las de proliferación, diferenciación y señalización³³⁰. Sin embargo, un incremento no fisiológico de los niveles de ROS derivado de una excesiva ingesta calórica, inflamación, e hipoxia, o de un descenso en la capacidad antioxidante del organismo puede llevar a la aparición de estrés oxidativo.

El SDA mantiene la homeostasis de las ROS en las células, a través de antioxidantes endógenos y exógenos. Los antioxidantes endógenos incluyen enzimas que degradan las ROS a diferentes niveles y en diferentes compartimentos dentro y fuera de las células, como las glutatión peroxidasa (GPXs), catalasa (CAT), paraoxonasa (PONs), superóxido dismutasa (SODs), peroxidoxinas (PRDXs), glutatión reductasa, tioredoxina reductasa, hemo-oxigenasa 1, citocromo C oxidasa, así como metionina sulfóxido reductasa, implicada en la reparación de proteínas oxidadas, xantina oxidasa, una enzima que metaboliza fármacos, y el complejo de la citocromo oxidasa, que regula la cadena de transporte de electrones. Además, algunas de estas enzimas requieren cofactores endógenos, como el glutatión y el ácido lipoico, para realizar sus actividades de eliminación. Los antioxidantes exógenos incluyen algunas vitaminas (ascorbato, vitamina E), carotenoides, polifenoles y elementos traza, como el selenio y el zinc³³¹.

Las ROS son un elemento clave y necesario para el proceso adipogénico, y es posible que su aumento excesivo ayude en el desarrollo de la obesidad a través de la estimulación de la

adipogénesis^{31,332,333}. Existen varios mecanismos mediante los cuales el estrés oxidativo asociado a la obesidad induce el daño de estructuras celulares y facilita la aparición de alteraciones: disminución del SDA, elevación de los AGL, alteración en la secreción de adipocinas, inflamación, hiperglicemia e IR^{31,180,181,334,335}.

La ingesta elevada de grasas y carbohidratos asociada a la obesidad puede ser responsable de la elevación en la producción de ROS, debido a la saturación de la cadena de transporte de electrones. De hecho, se sabe que los AGL generan altos niveles mitocondriales de H₂O₂ en humanos³³⁶. Además, las células también pueden generar ROS en procesos fisiológicos, incluyendo el ensamblaje proteico en el retículo endoplásmico, el metabolismo de xenobióticos, el metabolismo del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el complejo de la nicotinamida amino fosfato oxidasa (NADPH), que produce ROS en respuesta a la insulina y algunas citoquinas como parte del sistema de señalización³³⁷.

El aumento del estrés oxidativo asociado a la obesidad lleva a la oxidación de proteínas, lípidos y ADN y, eventualmente, a alteraciones en la modulación de la expresión génica de vías de señalización³³⁸. De hecho, estas alteraciones contribuyen a la inflamación crónica y al desarrollo de enfermedades como la obesidad y la IR^{180,339}. Se sabe que el estrés oxidativo crónico induce a inflamación y la obesidad se considera una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado³³⁴. Además, las ROS son un elemento clave en el proceso adipogénico, y es posible que su aumento excesivo facilite el desarrollo de obesidad a través de la estimulación de la adipogénesis^{332,333}, de hecho se ha observado que disminuyen la expresión de adiponectina³¹

El estrés oxidativo sistémico favorece la esteatosis hepática y la fibrosis, con un efecto nocivo sobre la sensibilidad a la insulina³⁴⁰, y favorece la inflamación, al destruir las ROS a otras moléculas antiinflamatorias como los ácidos grasos $\omega 3$ ³⁴¹. Como consecuencia, el estrés oxidativo y el estado inflamatorio se retroalimentan, creando un círculo vicioso que parece estar muy involucrado en el desarrollo de las diversas patologías asociadas a la obesidad, como SM^{31,342}, ECV^{343,344}, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)³⁴⁵, y DM2^{346,347}.

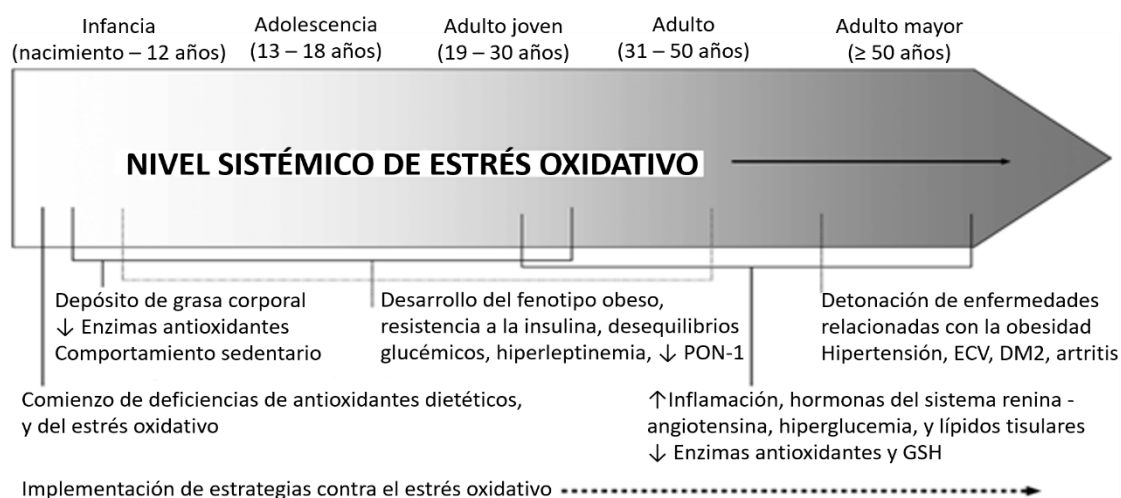


Figura 12. Progresión potencial del estrés oxidativo relacionado con la obesidad y el desarrollo de la enfermedad durante la vida. Adaptada de Vincent HK *et al.*, *Diabetes Obes Metab*, 2007¹². PON-1: paraoxonasa-1, GSH: glutatión, ECV: enfermedad cardiovascular, DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Los niveles de biomarcadores de daño oxidativo se elevan en relación directa con el IMC y la proporción de MG, así como con los niveles de TG y LDL oxidada, en los adultos con obesidad³⁴⁸, además los niveles de marcadores del SDA disminuyen con los niveles de MG y obesidad central³⁴⁹.

En la obesidad, la superproducción de ROS en el tejido adiposo se asocia con una mayor expresión de la NADPH oxidasa, y una menor expresión de enzimas antioxidantes, así como con la alteración de la producción de adipocinas³¹. Además, en adultos con obesidad mórbida, se ha observado una asociación entre el grado de IR y los niveles de marcadores de estrés oxidativo en plasma, acompañada de una alteración de la actividad de enzimas del SDA caracterizada por el descenso de la actividad superóxido dismutasa (SOD) y el aumento de la actividad glutatión peroxidasa (GPX)³³⁵. También se ha asociado al SM la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, relacionadas con el daño endotelial producido por el incremento de ROS, tales como TNF α y MCP-1^{31,342,350}.

En los niños españoles con obesidad existe una elevada prevalencia de IR y SM³⁵¹, así como un estatus proinflamatorio^{352,353,354,264}, y niveles de algunos biomarcadores relacionados con el riesgo de presentar ECV^{351,355}, altos niveles de marcadores de estrés oxidativo^{356,357,358}, y bajos niveles de enzimas antioxidantes^{359,214}. La presencia de estrés oxidativo asociado a obesidad se ha observado incluso en niños prepúberes³⁶⁰, aumentando en relación con el perímetro de la cintura³⁵⁷ y la IR³⁶¹, y en caso de alteración del metabolismo de la glucosa³⁶².

En cuanto al SDA, en niños con obesidad se ha observado un aumento de la actividad de la GPX³⁶³ y de la mieloperoxidasa (MPO)³⁵⁶. Por otra parte, se han propuesto varios marcadores de daño oxidativo, como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico y proteínas carbonilo plasmáticas e isoprostanos en plasma u orina, así como 8-hidroxiguanosina (8OHdG) en orina, entre otros, y algunos estudios confirman la alteración de estos marcadores en niños con obesidad³⁵⁷.

En las primeras etapas del desarrollo de la obesidad podría existir un aumento de las enzimas antioxidantes para contrarrestar el estrés oxidativo, mientras que la obesidad crónica agota las fuentes de enzimas antioxidantes con el tiempo¹², de hecho, en relación a los niños sin obesidad, los niños con obesidad y SM tienen niveles más bajos de capacidad antioxidante, antioxidantes y minerales traza circulantes, en relación al IMC¹².

Las deficiencias nutricionales que pueden ocurrir durante los primeros años de vida, en relación a alimentos ricos en antioxidantes y fitoquímicos, pueden llevar a un estrés oxidativo inicial. Dietas altas en grasas pueden alterar el metabolismo del oxígeno. Los depósitos de grasa son vulnerables a las reacciones de oxidación; si la producción de ROS excede la capacidad del SDA, aumentará la peroxidación lipídica, contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis³⁶⁴. Además, siendo que el ejercicio mejora las defensas antioxidantes en los niños, el sedentarismo también podría contribuir a niveles inadecuados de antioxidantes y enzimas en la obesidad.¹²

En la infancia, tanto la expansión de los depósitos de grasa debida a la sobreingesta energética y al sedentarismo, como las malas elecciones alimentarias, pueden contribuir a excesivos niveles de leptina, disfunción endotelial y alteraciones de la glucosa, todos ellos

mecanismos de producción de ROS. Debe hacerse hincapié en la prevención del estrés oxidativo en la vida temprana para evitar el inicio de la enfermedad en el futuro ¹², tanto a través de la actividad física, como de la dieta (proporcionando alimentos con alta capacidad antioxidante, además de la restricción calórica ³⁶⁵). La reducción de los niveles de estrés oxidativo e inflamación en la infancia podría disminuir la morbi-mortalidad en la etapa adulta ²³.

Se comentan a continuación algunos de los marcadores de estrés oxidativo que se estudian en el presente trabajo.

a) Capacidad antioxidante total (TAC)

La estimación de la capacidad antioxidante total o poder reductor en plasma constituye una primera aproximación en la determinación del estrés oxidativo. Muchos métodos se han utilizado para ello. El mayor contribuyente es el ácido úrico, pero este puede aumentar en condiciones patológicas. La obesidad y el SM se asocian con menores niveles de TAC en niños ¹².

b) Enzimas antioxidantes

La actividad de las enzimas antioxidantes (como catalasa, glutatión reductasa, superóxido dismutasa) se puede determinar en eritrocitos o en plasma. Sin embargo, esta se puede inducir, y no está muy claro si su aumento es un índice de adaptación o de protección. Cuando la obesidad persiste por un tiempo, las fuentes de antioxidantes se pueden agotar, disminuyendo la actividad de estas enzimas, con implicación en el desarrollo de problemas asociados a la obesidad ³⁶⁶. De hecho, en niños con obesidad se ha observado como el perfil de lípidos ingeridos puede modular el SDA, y un exceso de energía y colesterol tiene una influencia negativa sobre la concentración y actividad enzimática ³⁶⁷.

Glutatión reductasa (GR)

El glutatión es el antioxidante hidrofílico intracelular considerado más importante. La GR es una flavoenzima dependiente del NADPH, que cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) el cual será utilizado por las glutatión peroxidasas (GPx) para la reducción del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y de lipoperóxidos (L-OOH). Juega un importante papel en el SDA y debido a su presencia en los diferentes tejidos y órganos está involucrada en la fisiopatología de varias enfermedades. El sistema antioxidante GPx/GR está relacionado con otros sistemas antioxidantes como el superóxido dismutasas/catalasa (SOD/CAT). Se ha observado que ambos sistemas no actúan a la par, la CAT actúa en presencia de altas concentraciones de H_2O_2 y a bajas concentraciones actúa la GPx. La actividad de la CAT y de la GPx está inversamente correlacionada, mientras que la CAT y la GR presentan correlación positiva ³⁶⁸.

La GR permite mantener los niveles celulares de GSH necesarios: eliminar el H_2O_2 , recuperar otros antioxidantes (como ácido ascórbico y tocoferoles), detoxificar xenobióticos, almacenar y transportar cisteína, regular el balance redox celular, el metabolismo de leucotrienos y prostaglandinas, la síntesis de desoxirribonucleótidos, la función inmunológica y la proliferación celular ³⁶⁸.

La alteración de la actividad de la GR y la consiguiente alteración de los niveles de GSH, asociada al aumento del riesgo de estrés oxidativo se ha observado en varios procesos patológicos, entre ellos en la obesidad³⁶⁸. Parece que una dieta elevada en grasa favorece la disminución de la actividad de la GR y GPx en el corazón y otros órganos, lo cual conlleva un aumento de la peroxidación lipídica³⁶⁸. Se han encontrado niveles reducidos de GPx en niños púberes³⁵⁹.

Catalasa (CAT)

La CAT es una de las enzimas antioxidantes celulares más importante, localizada en los peroxisomas. Degrada el H₂O₂ cuando excede los niveles fisiológicos. Su actividad eritrocitaria es menor en los niños con IR y obesidad^{369,370} y parece estar implicada en los mecanismos de defensa contra las complicaciones metabólicas derivadas de la obesidad³⁷¹. En niños se han encontrado niveles reducidos correlacionados positivamente con IMC, glucemia, IR, TG, LDLc, y TAS^{372,373}.

Superóxido dismutasas (SODs)

Las SODs eliminan el radical superóxido (O₂⁻) produciendo H₂O₂ que puede ser degradado por CAT, GPXs y PRDXs³⁷⁴. Se ha observado una disminución de su actividad en personas con obesidad³⁶⁶. Sus tres tipos se caracterizan por una diferente localización: superóxido dismutasa con cobre y zinc (CuZn-SOD) en el citosol, superóxido dismutasa con manganeso (Mn-SOD) en las mitocondrias (reduce al anión superóxido que se produce mayormente aquí), y superóxido dismutasa extracelular (EC-SOD) en el espacio extracelular exclusivamente.

Esta última se ha encontrado asociada inversamente al IMC y al HOMA-IR en pacientes con DM2³⁷⁵. Niveles reducidos de Mn-SOD y CuZn-SOD se han asociado a la obesidad en niños, así como a niveles de otros biomarcadores relacionados (glucemia, IR, TNFα, IL-6, leptina, malondialdehído, cobre, TG, LDLc, TAS)^{372,373}. Sin embargo en algunos estudios también se han observado en niños niveles de SOD mayores asociados a la obesidad³⁷⁶.

c) Vitaminas o provitaminas presentes en la dieta (vitamina D, vitamina A o retinol, carotenos y tocoferoles)

Niveles plasmáticos de vitaminas o provitaminas antioxidantes como vitamina A, D, carotenos y tocoferoles se han encontrado disminuidos en personas con obesidad y complicaciones asociadas, por lo que se ha estudiado el efecto de su suplementación en su tratamiento^{12,377}. El descenso plasmático de los niveles de algunas de sustancias liposolubles en personas con obesidad parece deberse a un efecto dilucional y a un depósito en el tejido adiposo³⁷⁸. Además, algunos minerales como el selenio actúan como cofactores enzimáticos y también tienen un papel importante.

Sus niveles sanguíneos están muy determinados por la dieta, pero también existen otros factores a tener en cuenta (biodisponibilidad, absorción, etc.).

d) Isoprostanos

Los isoprostanos son moléculas que muestran similitudes con las prostaglandinas. Se generan a través de la peroxidación del ácido araquidónico inducida por radicales libres, con independencia de la ciclooxigenasa. Se consideran los biomarcadores más válidos y fiables de la peroxidación lipídica, por su ubicuidad y estabilidad y, de hecho, son los más utilizados.

Las primeras especies de isoprostanos identificadas fueron prostaglandinas F2 α , por lo que se denominaron F2-isoprostanos (F2-IsoPs), pero hay otros tipos de isoprostanos, además de los de la serie F2. El 8-Iso-PgF2 α es el más abundante, y se ha utilizado como patrón de referencia (*gold standard*) para otros marcadores de estrés oxidativo, ya que su nivel es proporcional a la cantidad de radicales libres generados en la peroxidación lipídica, es un producto final muy estable, y se puede determinar con precisión en orina ³⁷⁹. En general, los niveles elevados de isoprostanos se han relacionado con situaciones negativas de salud, y están condicionadas por la dieta y el estilo de vida. Niveles de F2-IsoPs han sido correlacionados directamente con el IMC, la circunferencia de cintura, la grasa visceral y la proporción de masa grasa corporal (existiendo ciertas diferencias según la raza). Además, su aumento suele ir ligado al de otros marcadores como al de las moléculas de adhesión. Por otro lado, los niveles de algunos antioxidantes (carotenos, licopenos, tocoferoles) se han asociado positiva o inversamente a unos u otros tipos de isoprostanos ^{380,381}.

Intervenciones dietéticas en adultos han conseguido reducir los niveles de F2-IsoPs ¹². En sujetos con obesidad, los altos niveles de F2-IsoPs se han reducido tras ingestas elevadas de vitaminas E (también vía tópica) y C, y antocianinas (antioxidantes típicos de frutas oscuras). Menores niveles de F2-IsoPs se han asociado con ingestas elevadas de aceite de pescado, frutas y verduras, cereales integrales, nueces y semillas, y bajas ingestas de carnes rojas y procesadas, cereales refinados, patatas fritas, y mantequilla ^{382 380}. Incluso se ha descrito que la restricción calórica disminuye los niveles de F2-IsoPs ³⁸⁰. El perfil de grasas también influencia sus niveles circulantes y de excreción urinaria: las dietas ricas en grasas monoinsaturadas o saturadas no afectan; los poliinsaturados ω 3 los disminuyen; los trans (principalmente CLA) aumentan su excreción. Este efecto parece depender del perfil metabólico de los sujetos. Cambios dietéticos preventivos en cuanto a antioxidantes y grasas podrían sugerirse en los sujetos en riesgo ³⁸⁰.

En niños de 10 a 15 años se han encontrado niveles elevados de 8-Iso-PgF2 α en aquellos con obesidad en relación a los niños sin obesidad (23-28%), y también han sido asociados a factores de riesgo cardiovascular como TG, hiperinsulinemia y TAS ³⁸³.

e) 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8OHdG)

Este analito es uno de los mayores productos de la oxidación del ADN, y es el marcador más utilizado para valorar el daño en el ADN, así como un factor de inicio y promoción de la carcinogénesis. Sus valores urinarios se han utilizado para estimar el riesgo de diversas enfermedades degenerativas y neoplasias. Intervenciones dietéticas en adultos han conseguido reducir los niveles de 8OHdG ¹². Algunos estudios muestran que la suplementación conjunta de varios antioxidantes puede disminuir los niveles urinarios de 8-OHdG, sin embargo, los antioxidantes por separado no lo hacen ³⁸⁴.

Inflamación

Anteriormente, la inflamación era entendida exclusivamente como un mecanismo de defensa a corto plazo caracterizado por una respuesta adaptativa inespecífica frente a agentes externos o propios ³⁸⁵ que, mediante señales complejas entre células y órganos ayuda a la recuperación de la homeostasis, siendo crucial para la reparación de tejidos. Sin embargo, actualmente la inflamación también se concibe como un proceso fisiológico que en un estado crónico supone una desregulación metabólica relacionada con enfermedades más allá de las consideradas clásicamente inflamatorias, incluyendo las habitualmente denominadas enfermedades metabólicas no transmisibles, como la obesidad, el SM y las ECV^{181,242,243}.

Desde el punto evolutivo, la lucha contra las infecciones ha dado lugar a la selección de respuestas inmunitarias intensas, especialmente tras periodos de epidemias y pandemias. En este sentido, existe una íntima relación entre los sistemas de respuesta inmunitaria frente a patógenos y de respuesta metabólica, ya que estos se coordinaban en los mismos lugares en los organismos primitivos: tejido adiposo, hígado y sistema hematopoyético ¹⁸¹. Por tanto, rutas heredadas comunes o superpuestas regulan las funciones metabólicas e inmunitarias a través de sistemas de señalización y moléculas clave, propias de los mecanismos de autorregulación de la respuesta inmunitaria o inflamatoria, incluyendo la producción de citoquinas, las cascadas de señalización, los receptores, y la activación de células reguladoras.

La respuesta inmunitaria puede inducir la inflamación como mecanismo efector. En el caso de que la inflamación se cronifique, el aumento en la producción de moléculas proinflamatorias incrementa el riesgo metabólico ³⁸⁶.

A su vez, un exceso en la ingesta energética y/o una baja actividad física pueden originar un estado inflamatorio alterado y/o comorbilidades metabólicas.

Además, a largo plazo los mediadores inflamatorios podrían causar daño en la función intestinal de barrera, llevando a un escape de endotoxinas hacia la sangre portal, provocando ganancia de peso, resistencia a la insulina y mayor inflamación, una condición denominada endotoxemia metabólica, asociada a la ECV; sin embargo la presencia de ciertas sustancias en la dieta (e.j. polifenoles) parece compensar la inflamación post-prandial ³⁸⁷⁻³⁸⁹.

El exceso de adiposidad puede ser uno de los principales desencadenantes de este estado inflamatorio crónico, observado no solo en adultos, sino también en niños y adolescentes ³⁹⁰, habiéndose encontrado en estos una asociación entre la magnitud de la activación inflamatoria y el grado de obesidad ³⁹¹.

Algunos biomarcadores pueden compartir rutas metabólicas o verse alterados simultáneamente, como es el caso de la cascada que incluye el conjunto de CRP, factores C3 y C4 del complemento, y varias adipocinas (TNF α , IL-1, IL-6) ²⁶⁶ – por lo que podría ser preferible estudiar varios en conjunto.

A continuación, se destacan algunos de los biomarcadores inflamatorios más importantes en relación con la obesidad.

a) Proteína reactiva C ultrasensible (CRP)

La CRP es una proteína plasmática de estructura pentamérica, considerada un reactante de fase aguda, que comparte propiedades funcionales con las inmunoglobulinas; gracias a esta analogía contribuye tanto a la defensa contra las infecciones y como al estado inflamatorio ³⁹². Posee gran sensibilidad como marcador de inflamación y predictor de riesgo cardiovascular (RCV) y diabetes mellitus (DM), independientemente de otros factores de riesgo tradicionales ^{393,394}.

La CRP es el marcador utilizado más frecuentemente para valorar la inflamación, tanto para investigaciones clínicas como para estudios epidemiológicos ³⁹⁵. Sin embargo, es un marcador muy inespecífico, ya que se expresa en respuesta a diversas formas de daño tisular por infección, inflamación o neoplasia, estando implicado en mecanismos de defensa tempranos de la inmunidad innata que preceden a la activación de la inmunidad adaptativa.

Es secretada por los hepatocitos en respuesta a la IL-6, principalmente en respuesta a la IL-6 (la cual está a su vez regulada por otras citoquinas inflamatorias como la IL-1, reguladas a su vez por otras moléculas como el TNF α). Además, linfocitos y monocitos pueden sintetizar CRP de forma local en las lesiones ateroscleróticas. Su secreción también es estimulada por el TNF α y la leptina, y se inhibe por la adiponectina. Por otra parte, la CRP interactúa con la leptina, bloqueándola e incrementando la resistencia a la misma, característica de la obesidad ²⁷⁵.

La acumulación de macrófagos en las lesiones ateroscleróticas se correlaciona positivamente con la concentración de CRP y fibrinógeno ³⁹⁶. Consecuentemente se produce una inflamación subendotelial y una inadecuada vasoconstricción-relajación vascular que contribuye a la HTA ³⁹⁷. La CRP también produce un incremento de la migración-proliferación de los miocitos lisos y una remodelación vascular. Además, favorece la agregación plaquetaria gracias a los efectos sobre el NO, la endotelina-1 y la P-selectina ²⁷⁰.

El incremento de CRP ha sido asociado con disfunción endotelial, al provocar la inducción de moléculas de adhesión como la sICAM-1 en niños y adolescentes obesos ³⁹⁸, sVCAM-1, E-Selectina, P-selectina y el receptor del angiotensinógeno tipo I. Asimismo, produce la activación endotelial del NF κ B, la inducción de PAI-1, IL-6, IL-1, TNF α , MCP-1 y endotelina-1 así como la inhibición del NO.

En adultos, existe un consenso para considerar que niveles de CRP mayores 3 mg/L se asocian a un riesgo cardiovascular (RCV) alto, 1-3 mg/L a un RCV intermedio y menores de 1 mg/L a un RCV bajo ³⁹⁹. Otros autores, consideran establecer niveles de CRP \geq 0,65 mg/L como factor de riesgo de SM, ECV, coronariopatía y esteatohepatitis no alcohólica ⁴⁰⁰. Valores superiores a 10 mg/L deben ser considerados secundarios a procesos agudos infecciosos o autoinmunes ^{393,394}. Si bien antiguamente se consideraba que el incremento de LDLc era el principal factor de RCV, en pacientes con niveles óptimos de LDLc (<100 mg/dL) y antecedentes de ECV se han encontrado niveles elevados de CRP (>0,1 mg/dL) asociados a la presencia de SM, obesidad visceral, niveles altos de AGL y niveles bajos de HDLc, resaltando el proceso inflamatorio crónico subclínico presente en pacientes con SM ⁴³³.

La CRP se ha encontrado asociada con todos los componentes del SM, la aterosclerosis y la disfunción endotelial³⁹⁸ contribuyendo al desarrollo de HTA³⁹⁷, asociándose al incremento precoz de TAS y TAD^{401,402}, siendo útil y accesible para el diagnóstico precoz del riesgo cardiovascular en niños con obesidad⁴⁰³. Sin embargo, la CRP no siempre se asocia con aterosclerosis medida con técnicas de imagen⁴⁰⁴, por lo que también se utilizan junto a ella otros biomarcadores en su estudio.

Algunos autores consideran la CRP como factor predictor de ECV en niños con obesidad⁴⁰⁵. En niños, valores de CRP superiores a 1,04 mg/L se relacionan con factores de riesgo cardiovascular (con 58% de sensibilidad y 92% de especificidad)⁴⁰⁶.

La cuantificación longitudinal de la CRP en niños con obesidad es importante por su papel pronóstico¹⁷⁵. De hecho, se ha observado que la pérdida de peso (representada como una disminución de la puntuación Z del IMC $\geq 0,5$ puntos) se asocia a una disminución de los niveles sanguíneos de CRP³⁵³. En niños españoles, el estudio AVENA constató la correlación positiva entre la inflamación crónica subclínica (representada principalmente por la CRP) y la obesidad infantil³⁹⁴.

b) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

El TNF α es una citoquina cuya transcripción está activada por el factor nuclear κ B (NF κ B) (que interviene también en la regulación de la transcripción de moléculas de adhesión y MCP-1), y que es sintetizada y secretada principalmente por los macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y muscular^{458,9,407}, en respuesta a la necrosis y apoptosis adipocitaria acontecida en la obesidad. Asimismo, su presencia se ha visto asociada con el hiperinsulinismo, y con la de la interleuquina 10⁴⁰⁸. Posee múltiples funciones entre las que destacan su capacidad proinflamatoria, proaterogénica, favorecedora de IR y de dislipemia, alterando la función y expansión adipocitaria⁴⁰⁸. Es considerado el mediador proinflamatorio por excelencia en obesidad, IR y SM⁴⁰⁹.

Contribuye al estado inflamatorio característico de la obesidad al inducir la producción hepática de CRP²⁴⁹. Activa la expresión de leptina e inhibe la de adiponectina²⁷¹. En cuanto a la resistina, el TNF α estimula su producción por células mononucleares en sangre periférica, y la inhibe en el tejido adiposo⁴¹⁰.

Favorece la IR mediante diversos mecanismos: disminuye la expresión del receptor de la insulina^{411,412}; antagoniza los efectos de la adiponectina, hormona insulino-sensibilizante^{413,306}; aumenta los AGL circulantes dificultando su captación por adipocitos (al inhibir la LPL) y estimulando la lipólisis (al incrementar la HSL e inhibir el PPAR- γ , que actúa en la síntesis de TG)^{411,412,414}. Además, limita la capacidad de reserva grasa del tejido adiposo al inhibir el reclutamiento y diferenciación adipocitaria, induciendo la apoptosis adipocitaria²⁶⁶.

Por otro lado, el estrés oxidativo incrementa la síntesis de TNF α que a su vez contribuye al aumento del estrés del retículo plasmático, a través de su efecto sobre una cascada de señalización que controla la transcripción de proteínas activadoras de fosforilación, lo cual lleva al incremento de la generación de ROS, y contribuye a la disfunción mitocondrial^{415,249}.

Además, Incrementa la activación endotelial y muscular de NFκB induciendo la expresión de endotelina, angiotensinógeno, moléculas de adhesión como sVCAM-1, sICAM-1 y E-Selectina²⁶¹ y citoquinas como IL-6, interleuquina 8 (IL-8), PAI-1, MCP-1, NFG²⁷⁰. Inhibe la vasodilatación, al reducir la biodisponibilidad del NO⁴¹³, incrementando la apoptosis de las células endoteliales²⁸⁵ y estimulando la síntesis adipocitaria de PAI-1⁴¹⁶, promoviendo así un estado inflamatorio en el tejido adiposo, disfunción endotelial y aterogénesis³⁰⁷, contribuyendo a la fisiopatología de la HTA asociada a sobrepeso / obesidad⁴¹⁷.

En los niños con obesidad, numerosos investigadores encuentran niveles de TNFα significativamente mayores con respecto a aquellos con normopeso⁴¹⁸⁻⁴²⁰, mientras que otros no encuentran diferencias o incluso describen valores más elevados en niños sin obesidad^{295,421}.

c) Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)

El HGF es una adipoquina sintetizada y secretada por las células mesenquimales del tejido adiposo como un precursor inactivo posteriormente activado por una proteasa. Posee funciones mitogénicas, angiogénicas, antiapoptóticas y antifibrosantes no sólo del hígado sino de la mayoría de los órganos, interviniendo durante el período embrionario. Las células apoptóticas lo expresan iniciando la quimioatracción de las células madre encargadas de la regeneración tisular⁴²². El TNFα incrementa su liberación en el tejido adiposo subcutáneo⁴²³.

Sus niveles en adultos se correlacionan positivamente con estados de obesidad⁴²⁴, SM, IR, TAS⁴²⁵ y grosor de la íntima-media de la carótida⁴²⁶. Posee una heredabilidad en torno al 38%⁴²⁷. En la NASH los niveles de HGF están incrementados aunque no de forma estadísticamente significativa⁴²⁸. En adolescentes con obesidad se ha relacionado con el perímetro de la cintura y con los niveles sanguíneos de CRP⁴²⁹.

d) Factor de crecimiento neural (NGF)

El NGF es una proteína sintetizada y secretada por los adipocitos maduros del tejido adiposo visceral y subcutáneo, modulando el estado inflamatorio y la respuesta inmunitaria asociados a la obesidad²⁶⁶. Es un producto derivado de la neurotropina, esencial para el desarrollo y mantenimiento del SNS, principal regulador de la lipólisis, proliferación celular y producción de leptina⁴³⁰. Su actividad neurotrópica está mediada por uno de sus receptores.

Su síntesis se inhibe por agonistas simpáticos y del PPAR-γ, y se incrementa por la dexametasona, los lipopolisacáridos bacterianos y principalmente por el TNFα (por 9 y 40 veces los dos últimos, respectivamente)^{431,432}.

Se han evidenciado valores 1,4 veces superiores de NGF en mujeres con obesidad y sobrepeso, correlacionándose positivamente los niveles plasmáticos con IMC, perímetro de la cintura, leptina e IL-6, e inversamente con HDLc y apo-A⁴³³. También se han objetivado niveles superiores de NGF en sujetos con SM y DM2⁴³⁴. También se han encontrado elevados niveles de NGF asociados a la obesidad en niños prepúberes españoles⁴³⁵.

e) Factor quimiotáctico de monocitos de tipo 1 (MCP-1)

El MCP-1, también conocido como CCL2 (ligando de quimioquinas 2), es secretado mayormente por macrófagos y células endoteliales. Sus principales funciones son proateroscleróticas, atrayendo a los macrófagos (tras su unión al receptor CCR2), participando en la vasculogénesis, la hiperplasia intimal, y la generación de trombina⁴³⁶. Defectos genéticos en su receptor o ligando provocan un menor reclutamiento de macrófagos y por tanto una menor inflamación en el tejido adiposo, obesidad, IR y esteatosis hepática²⁶⁹. El MCP-1 se correlaciona en adultos con presencia de SM, IR, DM2, HTA, obesidad, mayor índice cintura-cadera e hipertrigliceridemia⁴³⁷. En niños y adolescentes no se han encontrado estudios concluyentes al respecto.

El MCP-1 se sobreexpresa en el tejido adiposo (fundamentalmente visceral) de personas obesas, generando un incremento de la infiltración de monocitos que produce un aumento de la presencia de macrófagos en el tejido desde el 5-10% habitual, hasta el 50-60%^{412,438}. Se propone que la necrosis-apoptosis adipocitaria secundaria al crecimiento desmesurado del tejido adiposo propia de la obesidad obligaría a incrementar la fagocitosis de estas células²⁶⁵, además, el reclutamiento de macrófagos también es favorecido por el aumento de AGL tras la expansión del tejido adiposo y el incremento de sICAM-1 y MCP-1 secretados por preadipocitos y células endoteliales en respuesta al TNF α y LDLox⁴³⁶, así como por el incremento de leptina y la disminución de adiponectina²⁸⁷. Sin embargo, la adiponectina inhibe la adhesión macrofágica en el endotelio y disminuye su actividad²⁶⁵.

El MCP-1 se correlaciona positivamente con la leptina²⁷¹, que promueve la síntesis de ésteres de colesterol dentro de los macrófagos bajo ambientes hiperglucémicos. Asimismo, en etapas tardías de la aterosclerosis los macrófagos participan remodelando la placa de ateroma a través de las metaloproteasas⁴³⁹. El MCP-1 aumenta la expresión de sus ligandos hepáticos. Los macrófagos maduros a su vez segregan TNF α , IL-6, IL-1 y MCP-1, favoreciendo la secreción hepática de CRP, contribuyendo al proceso inflamatorio crónico subclínico que caracteriza a la obesidad⁴¹¹. Por otro lado, existe una correlación positiva entre la cantidad de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo y la IR²⁶⁵; los macrófagos alteran la expresión génica del receptor de la insulina GLUT-4, y el TNF α y la IL-6 inhiben la acción de la insulina⁴⁴⁰, favoreciendo la IR. También se han correlacionado positivamente las concentraciones sanguíneas de MCP-1 y AGL, favoreciendo la esteatosis hepática y la IR⁴³⁷.

Daño endotelial

Un IMC elevado en la infancia-adolescencia se asocia con una serie de alteraciones endocrinas y metabólicas, que favorecen un estado proinflamatorio y protrombótico, contribuyendo al desarrollo de disfunciones vasculares y cardíacas⁴⁴¹, y consecuentemente una mayor incidencia de enfermedad ECV⁵² isquémica coronaria^{95,442} y mortalidad¹⁹², en la edad adulta.

Estas alteraciones influyen a la vez en el desarrollo de la IR y el daño endotelial, incluyendo la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación del SNS, dando lugar a IR, HTA, elevación de los niveles de AGE y leptina, y disminución de los niveles de adiponectina. La IR asociada a la obesidad produce hiperinsulinemia compensadora e hiperglucemia que se relaciona con cardiomiopatía. La hiperglucemia conlleva autooxidación e incremento mitocondrial de superóxido que a través del aumento de las ROS lleva a la disfunción miocárdica. A su vez, la hiperglucemia favorece la activación de la proteína quinasa C que produce fibrosis cardíaca al aumentar la matriz extracelular, y disfunción diastólica al disminuir la actividad de calcio-adenosintrifosfatasa (Ca^{2+} -ATPasa) en el retículo plasmático. Además, la hiperglucemia favorece la expresión de IL-6, TNF α , sVCAM-1 y MCP-1 en las células coronarias⁴⁴³. Por otro lado, la hiperinsulinemia produce aumento de las fosfoinositol 3-quinasa activando el SNS⁴⁴¹.

Los niños con obesidad muestran alteraciones en biomarcadores proinflamatorios y proaterogénicos asociados con enfermedades vasculares en adultos, incluyendo por ejemplo elevación en los niveles de CRP³⁵² y TNF α ⁴⁴⁴, así como de algunos factores implicados en la homeostasis vascular como el inhibidor 1 del factor de activación del plasminógeno (PAI-1)⁴⁴⁵ y la mieloperoxidasa (MPO)³⁵⁶, y de la metaloproteasa de matriz 9 (MMP-9) implicada en la angiogénesis⁴⁴⁶, y el descenso de otros, como la adiponectina.

a) Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) activo y total

El PAI-1 es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia de las serpinas (inhibidoras de serina proteasas). Regula la cascada de la coagulación, con propiedades antifibrinolíticas, y se considera un importante biomarcador de inflamación y trombosis⁴⁴⁵, ya que participa en la patogénesis de la aterotrombosis y de la ECV. Hay descritos hasta tres diferentes tipos de PAI encargados de inhibir a los activadores del plasminógeno: el principal es el PAI-1, que antagoniza hasta un 60% de los mismos, alterando las vías de señalización e inhibiendo la fibrinólisis⁴⁴⁷, favoreciendo la trombosis vascular.

El PAI-1 presenta tres formas conformacionales: es sintetizado y liberado principalmente por las células endoteliales en su conformación activa, espontáneamente sufre un cambio conformacional hacia su forma latente (con una vida media de 1 a 2 horas), y posteriormente puede activarse tras su unión a la vitronectina (aPAI-1) impidiendo el acceso a enzimas proteolíticas⁴⁴⁸. Además, esta glicoproteína deriva también de las células musculares vasculares, hepatocitos, plaquetas, macrófagos, preadipocitos y adipocitos, fundamentalmente del tejido adiposo visceral, así como en el tejido adiposo ectópico, hepatocitario⁴⁴⁹. Su secreción se realiza principalmente en el hígado, seguido del tejido adiposo, y es muy variable, siendo considerado un reactante de fase aguda. Por tanto, la elevación de sus niveles es atribuible a un aumento en

la producción por parte de los adipocitos (al menos en parte)⁴⁵⁰. Además, en la obesidad, unos niveles elevados de tPAI-1 se han correlacionado positivamente con el acumulo de grasa⁴⁵⁰. A la inversa, la pérdida de peso se ha asociado con una disminución en los niveles de tPAI-1 en sujetos obesos⁴⁵⁰.

Está presente en los gránulos alfa de las plaquetas (un 90 por ciento) y en el plasma (un 10 por ciento) donde circula en forma activa, siendo su vida media de 10 minutos. Los niveles plasmáticos de PAI-1 en sujetos sanos están entre 0,5-40 U/mL, mientras que los de PAI-1 plaquetario están alrededor de 20 ng/mL. Posee un ritmo circadiano, incrementando sus niveles por la mañana para descender en la tarde.

El PAI-1 se expresa en respuesta al incremento crónico de TNF α , CRP, insulina, glucosa, cortisol, AGL, lipoproteínas de muy baja densidad y angiotensina II, entre otras moléculas^{451,249,447}. Se considera como un biomarcador de grasa ectópica, predictor del desarrollo de infarto agudo de miocardio y de DM2⁴⁴⁷. Favorece la diferenciación preadipocitaria y el acúmulo lipídico en los adipocitos, tras alterar los receptores celulares encargados del transporte lipídico⁴⁴⁷, además en individuos con obesidad sus niveles se han correlacionado con los de leptina⁴⁵².

Gracias a la regulación positiva que ejerce el tejido adiposo sobre el mismo, se encuentra elevado en la obesidad^{270,453}, y en el SM^{287,449}, entre otros estados inflamatorios. Asociado a la obesidad, donde el hiperandrogenismo y el aumento de catecolaminas asociados empeoran el estado protrombótico, se ha relacionado con IR, trombosis y aceleración de la aterosclerosis. Además, el también se ha asociado a HTA, relacionándose fundamentalmente con la TAS⁴⁵⁴.

El estado procoagulatorio subyacente a la obesidad y que contribuye a la aterogénesis, no sólo es atribuible al incremento del PAI-1, sino también a otras moléculas como el factor tisular o factor III, fibrinógeno, factor de Von Willebrand o factor VII. El PAI-1 predispone la formación de placas de ateroma, incrementando la concentración lipídica dentro de los miocitos y la adhesión y migración celular a través del endotelio vascular, gracias a su unión con el receptor de LDLc⁴⁵⁵, que es bloqueada tras la interacción del PAI-1 con la vitronectina⁴⁵⁶.

Por otro lado, el PAI-1 se relaciona con la IR y DM2, gracias al control que ejerce sobre la señal insulínica en los adipocitos⁴⁵¹. El TNF α por su parte, inhibe la captación de glucosa por los adipocitos, a la vez que incrementa la síntesis de PAI-1, favoreciendo un estado de hiperglucemia con IR. El PAI-1 se correlaciona inversamente con la adiponectina y positivamente con la resistina²⁷¹.

A la sobreexpresión de PAI-1 en la obesidad y SM, posiblemente contribuye la angiotensina II, el estrés oxidativo y la hipoxia secundaria a la expansión del tejido adiposo. La angiotensina II promueve la secreción de PAI-1, la síntesis y oxidación de lípidos y la migración y proliferación celular. El aumento del tejido adiposo contribuye al estrés oxidativo, al disminuir las enzimas antioxidantes e incrementar los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidada. Este estado favorece un aumento en la secreción de adipocinas como el PAI-1, TNF α y MCP-1.

Algunos polimorfismos del *PAI-1* parecen ser más frecuentes en personas con obesidad y SM⁴⁵⁷. Existe un inhibidor del PAI-1, el PAI-0039, del que se tienen evidencias de que mejora el SM tras reducir la glucemia, hipertrigliceridemia, IR y leptinemia^{355,447}.

Los niveles de esta adipocina se han asociado a mayor IMC⁴⁵⁸, y al desarrollo de SM en adolescentes españoles⁴⁵⁹.

b) E-Selectina (E-Se)

La E-Se es expresada exclusivamente por células endoteliales. Supone un receptor de adhesión leucocitaria de baja fuerza a través de su dominio tipo lecitina CD62 endotelial. De este modo, tras la estimulación endotelial en respuesta a citoquinas inflamatorias como TNF α , IL-1 y endotoxinas²⁴⁹, la E-se se expresa facilitando la unión leve y transitoria (durante 24-48 horas) de los leucocitos en el endotelio vascular y su movimiento a través de éste, separándose posteriormente.

Existen otros antígenos de diferenciación: P-selectina y la selectina-leucocitaria, que ayudan a la E-Se ocasionando mayor estancamiento de los leucocitos y plaquetas en el endotelio vascular. Este fenómeno de rodamiento ocasiona cambios en la conformación de las integrinas, lo que favorece la unión de alta afinidad con sus ligandos respectivos. La adhesión firme es facilitada por la interacción entre sVCAM-1 y sICAM-1, entre otras biomoléculas. La posterior diapédesis y la trasmigración dependen de un gradiente quimioatrayente y de la activación de la molécula de adhesión celular plaquetaria-endotelial, localizada en las uniones intercelulares. También los monocitos activados tienen la capacidad de adherirse al endotelio a través de la MCP-1, contribuyendo a la inflamación vascular.

La E-Se se encuentra elevada en niños caucásicos con obesidad⁴⁶⁰, correlacionándose con la grasa visceral, independientemente de la sensibilidad a la insulina al igual que el sICAM-1; no se ha evidenciado en la raza negra por motivos aún desconocidos⁴⁶¹. Por otra parte, disminuye tras el descenso de peso corporal y de la mejoría del control glucémico⁴⁶².

c) Molécula soluble de adhesión celular vascular tipo 1 (sVCAM-1)

La sVCAM-1, pertenece a la familia de las moléculas de adhesión celular junto a la sICAM-1, E-se y selectina plaquetaria (P-Se). La expresión celular de las dos primeras es difícil de valorar clínicamente, sirviéndonos para ello de sus formas solubles, presentes en la circulación sanguínea. Éstas no son específicas del endotelio vascular a diferencia de la E-Se.

La sVCAM-1, como su propio nombre indica, favorece la adhesión leucocitaria y trasmigración a través del endotelio vascular en etapas precoces de aterosclerosis. El mecanismo de activación endotelial más importante se produce a través del NF κ B, estimulándose ante la presencia de visfatina⁴⁶³, TNF α , IL-1, LDLox, estados de hiperglucemia y estrés oxidativo, regulando positivamente la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial, sICAM-1, sVCAM-1, IL-8, y MTP, entre otros²⁴⁹. Así, es regulada positivamente por el TNF α , IL-4, el INF- γ ²⁴⁹ y resistina⁴⁶⁴. Se halla incrementada en procesos infecciosos, inflamatorios, autoinmunes, estados hipertensivos no compensados; también se ha observado un aumento en niños obesos⁴⁶⁰, no obstante, otros estudios no evidencian este incremento^{304,465}. Además, tanto la sVCAM-1 como la sICAM-1 se

correlacionan positivamente con la CRP, IL-6 y TG y negativamente con el HDLc, en adultos obesos⁴⁶⁶.

En diabéticos, se ha evidenciado que los productos finales de la glicosilación aumentan la expresión de IL-6, sVCAM-1 y MCP-1 al mismo tiempo que disminuyen la producción de NO, provocando una disfunción endotelial que favorece las ECV⁴⁶⁷.

d) Molécula soluble de adhesión intercelular tipo 1 (sICAM-1)

El sICAM-1 es un marcador soluble de adhesión intercelular, que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, surgiendo de la transcripción del NFκB, del mismo modo que el sVCAM-1. Está compuesto por 453 aminoácidos glicosilados, organizados en 5 dominios unidos por puentes de disulfuro.

Es uno de los marcadores principales de la activación endotelial. Está involucrado tanto en el inicio como en la progresión de aterosclerosis, al facilitar la unión de los leucocitos al endotelio vascular (así ocurre en procesos inflamatorios como la miocarditis e insuficiencia cardíaca). Es regulado positivamente por el TNFα, IL-1, INF-γ, LDLox y por moléculas inflamatorias como la CRP^{468,249}.

Las concentraciones plasmáticas de sICAM-1 se correlacionan con sus niveles endoteliales, siendo del orden de 200-300 ng/mL y mostrando un carácter heredable⁴⁶⁹. Los niveles de sICAM-1 se encuentran elevados en adultos con obesidad y SM, e igualmente también en niños con obesidad⁴⁶⁵, y más aún en los niños con obesidad e HTA⁴⁶⁵.

Se ha objetivado una correlación positiva entre el sICAM-1 y la insulina, el índice HOMA-IR, la CRP y el PAI-1, siendo todos ellos, menos el último, factores predictivos independientes del citado biomarcador⁴⁷⁰. En adultos, es considerado un factor pronóstico de la DM2, a diferencia de la sVCAM-1⁴⁷¹. También, se ha correlacionado positivamente con el IMC, el perímetro de la cintura, PC y los niveles circulantes de TG y ácido úrico, y negativamente con los de adiponectina, APOA-1 y HDLc⁴⁶⁹. Del mismo modo, se correlaciona con la grasa visceral, independientemente de la sensibilidad a la insulina⁴⁶¹.

Los factores tradicionales de RCV como el tabaco, alcohol y la obesidad central, incrementan la concentración de sICAM-1, mientras que hábitos alimentarios y de vida saludables, como la ingesta de pescado o la práctica regular de ejercicio moderado, lo disminuyen^{353,472}.

e) Metaloproteinasa-9 (MMP-9)

Esta metaloproteinasa es una endopeptidasa dependiente de zinc producida por los macrófagos en respuesta a la estimulación por parte de los linfocitos T, TNFα e IL-1⁴⁷³, encontrándose además sobreexpresada en los preadipocitos de pacientes obesos²⁶⁴. Las alteraciones en cuanto a la expresión de la metaloproteinasa-9 (MMP-9) en la íntima arterial pueden ser detectadas en plasma. Existen datos contradictorios en cuanto a las diferencias de MMP-9 respecto al sexo, considerándose en algunos estudios superior en el género masculino^{356,465}, sin encontrar diferencias en otros⁴⁷⁴.

Su principal función es el remodelamiento vascular durante procesos ateroscleróticos, al degradar la matriz extracelular, destruyendo la barrera endotelial, permitiendo así la entrada de lipoproteínas, leucocitos, células mononucleares y células musculares lisas ⁴⁷⁵. Por esto se considera un biomarcador inflamatorio subclínico, con posibles utilidades terapéuticas de intervención precoz, al igual que la CRP, TNF α , IL-6, MCP-1, fibrinógeno y resistina, entre otros biomarcadores ⁴⁷⁶. De igual modo, participa junto al sistema plasminógeno-plasmina en el remodelamiento tisular tras la expansión del tejido adiposo durante la obesidad ⁴⁷⁷. También contribuye en la angiogénesis, facilitando la diferenciación adipocitaria ^{478,479}. La hiperinsulinemia y el incremento de AGL plasmáticos incrementan la expresión de la MMP-9, por 13 y 23 veces respectivamente, y con ella los problemas agudos vasculares ⁴⁸⁰. Ésta se encuentra incrementada en personas obesas ²⁶³ y en pacientes con DM2 ⁴⁷⁵. Del mismo modo, se halla incrementada en niños obesos, siendo superior en niños con obesidad e HTA que en aquellos que sólo presentan obesidad ^{356,465}. La HTA exacerba el recambio de la MMP-9 y por tanto, se correlaciona con la TAS, además de con el IMC, insulinemia y CRP ⁴⁸¹.

f) Mieloperoxidasa (MPO)

La MPO es una enzima expresada principalmente en neutrófilos⁴⁸²y, en menor medida en macrófagos, con funciones principalmente antioxidantes y microbicidas. Cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno y cloruro a ácido hipocloroso, potente agente oxidante que contribuye al mecanismo de defensa contra los agentes infecciosos. No obstante, también puede actuar sobre las células del huésped en caso de activación incontrolable o excesiva, siendo considerado un mediador de daño tisular en numerosos procesos inflamatorios agudos y crónicos. Se ha demostrado que es un mediador activo de la disfunción endotelial en adultos⁴⁸³, con un papel importante en el inicio y progresión de las alteraciones inflamatorias agudas y crónicas, fundamentalmente de las ECV.

La MPO reduce la unión de la Apo-A1 con la HDLc, disminuyendo su capacidad antioxidante y, también actúa sobre el transportador reverso del colesterol (RCT) reduciendo su capacidad, favoreciendo la peroxidación lipídica, y produciendo reactivos de aldehído que generarán LDLox al unirse a los residuos de lisina de la Apo-B100 ⁴⁸⁴. La alteración de la señal insulínica que provoca la LDLox perjudica la captación de glucosa celular, propiciando un estado de RI. Además, la MPO en individuos con obesidad incrementa la activación de los neutrófilos, contribuyendo al estado inflamatorio asociado ⁴⁸⁵.

Se han observado niveles elevados de MPO en adultos obesos ^{486,487}. Se ha demostrado una fuerte relación entre los niveles séricos de MPO y la disfunción endotelial en una población adulta con sobrepeso, así como niveles elevados de MPO y mayor riesgo cardiovascular en adultos aparentemente sanos ⁴⁸⁸. Su incremento se ha asociado a ECV, aunque sólo en hombres ⁴⁸⁹. Estudios en niños han mostrado que la MPO está elevada en aquellos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ⁴⁹⁰ y con hipercolesterolemia ⁴⁹¹ así como en niños con obesidad e hipercolesterolemia³²⁴ y en adolescentes con obesidad ⁴⁹², incrementando el riesgo de disfunción endotelial en la edad adulta. En niños prepúberes con obesidad se demostró que la MPO plasmática estaba elevada, asociándose con factores proinflamatorios y de riesgo cardiovascular, particularmente PCR, y también de RI, específicamente índice HOMA-IR ⁴⁴⁶.

ESTADO NUTRICIONAL Y SALUD:

Epidemiología nutricional

La epidemiología nutricional estudia la distribución de los determinantes nutricionales que influyen en el estado de salud y se asocian a diferentes enfermedades en poblaciones. Sus objetivos incluyen el conocimiento del estado nutricional de la población, la comprensión de la relación entre la dieta y la enfermedad, la contribución a la prevención de la enfermedad y la mejora de la salud pública.

Tiene una relevancia directa en la salud, ya que sus resultados pueden ser trasladados a recomendaciones específicas de cambios dietéticos (ingesta de nutrientes o patrones dietéticos de consumo) y tener implicaciones directas en el procesado de alimentos. Sin embargo, es una de las áreas de la investigación epidemiológica más difícil, debido a varios factores:

- la compleja naturaleza de la dieta, la mezcla de diferentes sustancias en los alimentos la posible evolución de los patrones dietéticos, la correlación de los hábitos dietéticos con otros factores, etc.),
- la frecuente causa multifactorial de las enfermedades crónicas estudiadas,
- las limitaciones inherentes de los estudios epidemiológicos (aunque la epidemiología es muy efectiva en identificar asociaciones fuertes entre la enfermedad y sus factores ambientales, no lo es tanto en discernir asociaciones más ligeras.
- la potencial existencia de diferentes tipos de sesgos que podrían resultar en la infra- o sobre- estimación de la fuerza de asociación entre la exposición y sus resultados,
- la dificultad en determinar si las asociaciones observadas son causales,
- el posible fomento del mal uso y sobre interpretación de los datos.

Así pues, determinar el estado nutricional es fundamental para descubrir la existencia de cualquier alteración nutricional, y así facilitar el reconocimiento de las causas de los problemas de salud y el establecimiento de las intervenciones pertinentes ⁴⁹³. El estado nutricional resulta del enfrentamiento entre las necesidades nutricionales y la nutrición real, y se caracteriza por un nivel determinado en la utilización, mantenimiento de las reservas y compensación de las pérdidas de los nutrientes. La evaluación del estado nutricional se realiza empleando técnicas que incluyen la valoración de la ingesta de nutrientes (a través del consumo de alimentos), la composición corporal, la bioquímica y la inmunología (que incluyen los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo).

Existe una evidencia creciente de que la composición corporal y otros aspectos del fenotipo como los biomarcadores, están más ligados a factores ambientales (entre ellos la alimentación) que a factores genéticos, en especial durante las fases de crecimiento rápido ^{493,494}. Por tanto, la valoración del estado nutricional en el ámbito clínico es una necesidad actual del sistema sanitario, ya que permite la identificación de grupos de riesgo y el diseño de intervenciones con mayor efecto sobre los factores modificables (recomendaciones dietéticas, de actividad física/sedentarismo, etc.).

Dieta, obesidad, estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial

En cuanto a la asociación entre dieta y obesidad, es necesario tener presente que la obesidad definida como un elevado IMC puede deberse a una elevación de la masa grasa, masa magra o ambas, aunque en población infantil con sobrecarga ponderal se ha descrito que los patrones dietéticos influyen más fuertemente en la masa grasa (MG) que en la libre de grasa (MLG) ^{81,82}.

Las intervenciones dietéticas pueden favorecer la pérdida de peso y la sensibilidad a la insulina, y reducir el riesgo de desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares ^{495,496}. Dado que las ECV parecen iniciarse durante la infancia ²⁴⁵ y que los patrones alimentarios de la infancia tienden a persistir durante la adolescencia ⁴⁹⁷ e incluso en la edad adulta, las intervenciones dietéticas para prevenir la obesidad y los factores de riesgo de enfermedad crónica deberían estar dirigidas a la edad infantil ⁴⁹⁶.

Las prioridades deberían incluir la detección temprana de las complicaciones de la sobrealimentación ⁴⁹⁸, ya que la dieta juega un papel decisivo en el desarrollo puberal y en los desórdenes metabólicos, principalmente los debidos a la obesidad central que comienzan en la infancia y pueden manifestarse posteriormente ¹¹⁹. De hecho, tanto la obesidad como la IR se exacerban en relación a excesos en la ingesta calórica, la proteína animal (particularmente en los primeros años de vida), las grasas saturadas, trans y n-6, la proporción de carbohidratos respecto a grasas, el índice glucémico, y también en relación a la baja ingesta de fibra dietética ¹¹⁹.

Igualmente, la disminución de los niveles de inflamación crónica y estrés oxidativo podría disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular ²³. De hecho, la reducción del riesgo de enfermedades crónicas en relación a la alta adherencia a dietas saludables se atribuye en parte a su efecto en la reducción del estrés oxidativo e inflamación. La ingesta dietética de alimentos ricos en sustancias con actividades antioxidantes y antiinflamatorias puede representar una manera de abordar las intervenciones para prevenir o atenuar las consecuencias patológicas de la obesidad ⁴⁹⁹, además de la corrección de los aspectos dietéticos (entre otros los ya comentados) y otras medidas conductuales (como la práctica de actividad física moderada habitual, la correcta higiene del sueño, etc.).

El consumo de determinados nutrientes y alimentos, así como los hábitos o patrones dietéticos, juega un papel importante en los niveles de estrés oxidativo ³³¹ e inflamación ⁵⁰⁰⁻⁵⁰². La mayoría de los estudios hasta hace pocos años se han centrado en el efecto de la ingesta de componentes dietéticos aislados, sin embargo se sabe que estos tienen efectos sinérgicos o aditivos, por lo que es necesario un enfoque más global, que considere el impacto de patrones dietéticos con un mayor efecto conjunto, y que permita la identificación de subgrupos de población de mayor riesgo, que tuvieran un mayor beneficio de intervención ⁵⁰³.

Además, la dieta condiciona el ecosistema intestinal, habiéndose constatado relación entre la composición de la microbiota y la obesidad, e igualmente otras patologías asociadas ⁵⁰⁴, siendo las etapas iniciales de la vida muy determinantes en su composición a largo plazo ¹²⁰.

Nutrientes y antioxidantes

Diversos nutrientes han sido asociados con el estrés oxidativo, la inflamación y el daño endotelial, tanto positiva como negativamente. Los más destacados son los lípidos, y entre ellos los ácidos grasos poliinsaturados, con un efecto beneficioso para la salud⁵⁰⁵. Las diferentes grasas dietéticas afectan a los procesos inflamatorios a través de sus efectos sobre diversos mecanismos: control del peso corporal, composición de la membrana lipídica, y fisiopatología del tejido adiposo (estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial).

En general, las dietas elevadas en grasas tienden a alterar los mecanismos de control del peso corporal debido en parte a su mayor densidad energética y menor saciedad (en comparación con proteínas y azúcares). Sin embargo, un meta-análisis de estudios prospectivos indicó que no hay evidencia científica suficiente para concluir que la mayor ingesta de grasa se asocie en general con un incremento del riesgo cardiovascular⁵⁰⁶.

En este sentido, en presencia de obesidad existe una menor respuesta a las intervenciones dietéticas destinadas a mejorar el perfil sérico de lípidos⁵⁰⁷, ya que el exceso de adiposidad es uno de los condicionantes más importantes en la variabilidad de la respuesta a los lípidos de la dieta⁵⁰⁷. De hecho, el efecto de las asociaciones entre la ingesta de macronutrientes y los lípidos plasmáticos parece depender del nivel de adiposidad, al menos en adultos^{508,509}, y modelos predictivos han mostrado que el peso corporal parece predecir la respuesta de los lípidos séricos a distintas dietas, tanto en niños como en adultos⁵¹⁰. La grasa corporal contribuye a la variación de los lípidos plasmáticos, habiendo sido observada una asociación negativa entre un perfil lipídico plasmático saludable y una mayor ingesta de grasa en adolescentes, principalmente en aquellos con un elevado nivel de grasa corporal⁵¹¹.

Por otro lado, se sabe que el perfil lipídico sérico depende en parte del perfil lipídico dietético. Algunos ácidos grasos pueden modular la respuesta inflamatoria a través de distintos mecanismos, como la disminución de la transcripción de citoquinas y la expresión vascular de las moléculas de adhesión endotelial leucocitaria⁵¹². Sin embargo, no todos los ácidos grasos juegan el mismo papel en el proceso inflamatorio.

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) parece reducir la inflamación^{502,513,514}. Concretamente, los ácidos grasos ω 3 de cadena larga (especialmente docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA)), parecen reducir la producción de mediadores inflamatorios y la expresión de moléculas de adhesión, siendo precursores de resolvinas^{515,516}, y han sido asociados a menores concentraciones de CRP⁵¹⁷. En este sentido, la suplementación dietética de PUFA previene la inflamación del tejido adiposo inducida por dieta alta en grasas en murinos, evitando la infiltración de macrófagos⁵¹⁸ y estimulando de la expresión de adipocetina en los adipocitos⁵¹⁹, con posibles efectos directos sobre la sensibilidad a la insulina⁵²⁰.

Por el contrario, el ácido graso ω 6 de cadena larga más relevante -el ácido araquidónico (AA)-, tiene propiedades proinflamatorias como precursor de mediadores lipídicos que causan inflamación venosa y disfunción plaquetaria y endotelial⁵²¹. Por otro lado, el ácido linoleico conjugado con *cis*-9, *trans*-11, también llamado "trans", disminuye el reclutamiento ATM y la resistencia a la insulina a pesar del peso corporal inalterado⁵²².

Igualmente, en relación al estrés oxidativo, el perfil lipídico dietético puede modular el SDA, al igual que el exceso de energía y colesterol influye de forma negativa en la expresión y actividad de las enzimas antioxidantes ³⁶⁷.

Además, parece que la asociación entre nivel de ingesta de grasa saturada y riesgo cardio-metabólico varían según el contexto dietético. En este sentido se ha sugerido que los lípidos plasmáticos también estarían controlados por las proteínas procedentes de la dieta ⁵²³, y que la fuente de proteína dietética podría modificar los efectos de la grasa saturada en las lipoproteínas aterogénicas ⁵²⁴. De este modo, la grasa saturada de la carne roja podría ser en parte responsable de riesgo cardiovascular ⁵²⁵, mientras que la ingesta de carnes de ave y de lácteos tienen un efecto neutro ⁵²⁶. De hecho, en estudios longitudinales en niños se ha observado que los niveles plasmáticos de colesterol total estaban directamente relacionados con la ingesta energética, e inversamente con la ingesta de grasa monoinsaturada y de fibra, e igualmente, los niveles de HDLc se asociaron inversamente con la ingesta de sacarosa ⁵²⁷.

Por otro lado, diferentes polimorfismos genéticos condicionan diferentes respuestas a este tipo de regulación dependiente del perfil lipídico de la dieta ⁵⁰³, por lo que existe una variación individual considerable en las concentraciones de ácidos grasos circulantes, que dependen tanto de la ingesta dietética como de su metabolismo.

El papel que ejerce la ingesta de carbohidratos sobre el perfil lipídico es complejo ⁵²⁸, habiéndose observado que disminuye los niveles séricos de HDLc y aumenta los de TG, tanto en adultos ⁵²⁸ como en niños ⁵²⁹, además de asociarse a mayores niveles de glucosa y mayor perímetro de cintura en niños ⁵³⁰. Por otro lado, se ha relacionado una menor ingesta de fibra con el fenotipo del SM en niños con sobrepeso y adolescentes ^{531,532}.

Diferentes antioxidantes presentes en la dieta -como diversas vitaminas, carotenoides, polifenoles (mayormente antocianinas y otros flavonoides) y oligoelementos como el selenio y el zinc- forman parte del sistema de defensa antioxidante exógeno ³³¹ y, por tanto, su nivel de ingesta puede condicionar la presencia de estrés oxidativo. La ingesta total de flavonoides se correlaciona inversamente con la CRP y diversas citoquinas inflamatorias ⁵⁰³. También la fibra dietética ha mostrado una relación inversa con los niveles de CRP ⁵³³. Además, el tipo de carbohidratos afecta a la regulación de la expresión génica relacionada con el estrés, la inmunidad mediada por citoquinas y las vías de interleuquinas ⁵³⁴.

Los estudios sobre el efecto de la suplementación de antioxidantes, incluido el aporte en forma de alimentos, muestran resultados muy variables, probablemente debido a diferencias en sus diseños y poblaciones. Podría existir un efecto beneficioso en las primeras horas tras la ingestión de vitaminas antioxidantes u otros fitoquímicos, y este sería más fácilmente detectable en aquellos sujetos con estrés oxidativo ³⁸⁴.

En este sentido, las intervenciones dietéticas en sujetos con obesidad encuentran reducciones en marcadores de estrés oxidativo, estableciéndose una correlación inversa entre los niveles (tanto de ingesta como sanguíneos) de algunos antioxidantes, fitoquímicos y minerales

traza, y las cifras de IMC, perímetro de cintura, y peroxidación de lípidos plasmáticos. Independientemente de la pérdida de peso, los antioxidantes pueden conferir protección celular en individuos no preparados para llevar dietas de restricción calórica para la pérdida de peso.

A pesar del gran interés y trascendencia que tienen los resultados mencionados anteriormente, cabe destacar que los nutrientes son consumidos habitualmente en conjunto a través de los alimentos que conforman nuestra dieta, y que, a la hora de dar recomendaciones a la población general, es mucho más sencillo hacerlo en términos de consumo de alimentos que de nutrientes. Por ello, cobran mayor interés aquellos estudios focalizados en la ingesta de alimentos y su relación con el SM o los factores de riesgo cardiovascular.

Alimentos

El consumo de algunos alimentos con características específicas también puede estar relacionado con la inflamación^{505,535,536} y el estrés oxidativo¹². Las personas con obesidad suelen tener una baja ingesta de alimentos ricos en fitoquímicos con capacidad antioxidante (frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, aceite de oliva, semillas y nueces). Por el contrario, parece que el consumo de determinados alimentos, como la carne roja y alimentos con alto índice glucémico, pueden contribuir al estrés oxidativo y al estado inflamatorio crónico⁵³⁷⁻⁵³⁹.

Por ejemplo, los alimentos integrales suelen ser ricos en compuestos bio-activos con propiedades antiinflamatorias⁵⁴⁰, y los cereales integrales en concreto han sido relacionados inversamente con la mortalidad por ECV en adultos⁵⁴¹. También los vegetales y las frutas son alimentos de baja densidad energética con alto contenido en agua, fibra, compuestos antioxidantes y fitoquímicos antiinflamatorios⁵⁰⁰, y han sido asociadas a menor riesgo de SM en niños y adolescentes⁵⁴².

De hecho, el consumo de bebidas azucaradas ha sido asociado al riesgo metabólico⁵⁴³ y cardiovascular⁵⁴⁴ en niños, relacionándose directamente con mayores valores para glucemia, TAD⁵⁴⁵, índice HOMA-IR, TAS, perímetro de cintura e IMC, y con menores niveles de HDLc⁵⁴⁶. La ingesta elevada de azúcar añadido ha sido asociada con un mayor riesgo de obesidad y deposición hepática de grasa, contribuyendo a dislipemia, HTA, IR y riesgo cardio-metabólico⁵⁴⁷. El elevado consumo de pan elaborado con harinas refinadas ha sido asociado con mayores niveles de insulina⁵⁴⁵ y un mayor riesgo de SM en niños y adolescentes⁵⁴².

Sin embargo, algunos estudios han observado que un consumo frecuente de alimentos ricos en azúcares y carbohidratos refinados consumidos en el desayuno, como cereales de desayuno, mermelada, azúcar, miel, cremas de cacao, y frutos secos, disminuye el riesgo metabólico y de ECV en el futuro^{544,548}.

Ingestas elevadas de grasas añadidas se han visto asociadas con mayores niveles de TG,⁵⁴⁵. Además, el consumo de grasas hidrogenadas se ha visto relacionado con el riesgo de SM en niños y adolescentes⁵⁴².

En cuando a los lácteos (incluyendo tanto la leche como los productos derivados), su consumo elevado se ha asociado a menor peso corporal, masa grasa corporal y perímetro de

cintura en niños y adolescentes⁵⁴⁹⁻⁵⁵², así como a mayor nivel de condición física en adolescentes⁵⁵³, y menor riesgo cardiovascular y de SM^{542,553} en adolescentes⁵⁵⁴ y en adultos^{555,556}. Estos beneficios potenciales de los lácteos podrían explicarse por su composición, que incluye péptidos bioactivos, un tipo de grasa característica y algunos minerales, como calcio, magnesio y potasio. De hecho, la ingesta de calcio se ha asociado a medio plazo (tras 9 años) inversamente con la HTA y con la disminución de los niveles plasmáticos de TG⁶⁷⁹, así como con la grasa corporal, gracias a su efecto sobre la lipogénesis⁵⁵⁷.

La ingesta elevada de sal induce hipoxia en el tejido adiposo visceral, alterando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y promoviendo una expansión y activación proinflamatoria de algunos grupos de monocitos⁵⁵⁸.

Patrones dietéticos.

Algunos estudios ya han valorado la posible relación entre los patrones dietéticos y la inflamación^{559,560}. Los patrones caracterizados por una elevada ingesta de frutas y verduras están inversamente asociados con el estado inflamatorio, mientras que aquellos caracterizados por bajas ingestas de verduras y frutas, y un alto consumo de proteínas animales (carne roja y procesada), azúcares libres (dulces y postres) y alimentos procesados (granos refinados y alimentos fritos), están relacionados positivamente con un aumento de marcadores inflamatorios, moléculas de adhesión y promotores aterogénicos^{560,561}.

Además, se ha observado que la ingesta elevada habitual de grasas e hidratos de carbono, típica del patrón dietético occidental asociado a la obesidad, aumenta el estrés oxidativo y la inflamación en personas con normo-peso, pero más aún en aquellas con obesidad⁴³, mientras que patrones caracterizados por una lipemia y glicemia postprandial reducida están asociados con menores concentraciones de marcadores de inflamación⁵⁰³.

Patrones que incluyan la reducción de calorías, grasa dietética, y azúcares, y el incremento en el consumo de frutas y verduras, puede disminuir el estrés oxidativo en personas obesas durante la fase inicial de una dieta, y la pérdida de peso puede contribuir a la reducción de estrés oxidativo a largo plazo¹².

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la ingesta elevada de grasa y azúcares añadidos junto con baja ingesta de fibra son factores de riesgo para el SM en adultos; sin embargo, hay menos información disponible con respecto a la asociación entre dieta y riesgo cardiovascular o metabólico en poblaciones infantiles⁵³¹.

Los patrones dietéticos no saludables, descritos con diferentes etiquetas pero caracterizados por su alta densidad energética -que incluyen frecuentemente alimentos procesados listos para el consumo^{82,562,563}- y un bajo consumo de alimentos ricos en fibra (verduras y frutas), predisponen a presentar sobrepeso y obesidad durante la infancia y la preadolescencia^{564,565,566}.

Por otro lado, patrones dietéticos considerados como saludables han sido también encontrados de forma repetida en diferentes poblaciones jóvenes⁴², considerándose protectores contra la ganancia de peso⁵⁶⁵, y caracterizándose frecuentemente por un elevado consumo de

verduras y frutas, pescado no frito, yogur, cereales integrales no azucarados, y por una baja ingesta de alimentos procesados y de alta densidad energética ⁵⁶⁷⁻⁵⁷⁴.

Estos dos patrones dietéticos han sido previamente descritos en niños y adolescentes españoles ^{39,568,575}. De hecho, el estudio EnKID encontró una asociación entre la obesidad y un patrón no saludable caracterizado por mayores ingestas de grasas, repostería, embutidos y bebidas azucaradas, y un menor consumo de frutas y verduras.

El patrón mediterráneo (con alta ingesta de frutas, vegetales, cereales integrales, legumbres, pescado y nueces), parece tener un efecto protector sobre la obesidad, asociándose con mejores niveles de marcadores inmunológicos, de salud endotelial, de estrés oxidativo e inflamación, al contrario que el patrón occidental (rico en cereales refinados, azúcares, carbohidratos sencillos, carne roja y productos altos en grasa) ^{576,577}.

Estudios previos han mostrado mejores niveles para los indicadores de estrés oxidativo e inflamación en relación a índices de cumplimiento de dieta mediterránea. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica epidemiológica al respecto, dada la complejidad de estos estudios, ya que los índices dietéticos reúnen muchos factores, pudiendo enmascarar el efecto de alimentos específicos ⁵⁷⁸.

De hecho, un estudio observacional realizado en jóvenes españoles observó una asociación directa del índice de potencial inflamatorio de la dieta, con varios índices de calidad de la dieta -de capacidad antioxidante total, de densidad energética y de dieta mediterránea (kid-med)-, sin embargo observó también una concordancia pobre entre estos tres últimos índices ⁵⁷⁹.

En este sentido, previos estudios realizados en niños españoles apuntan que existe una asociación inversa entre los marcadores de obesidad y los valores dietéticos de capacidad antioxidante total, independientemente del consumo energético diario ⁵⁸⁰. Además, una intervención realizada en niños españoles confirmó que el efecto de la dieta sobre la obesidad es mayor cuanto más mejoran los parámetros relacionados con el estrés oxidativo, inflamación y control metabólico ⁵⁸¹.

La alimentación parece tener un papel muy importante sobre el estado oxidativo e inflamatorio en niños y adolescentes, que a su vez condiciona la obesidad y sus comorbilidades. Aunque parece que la prevención del estrés oxidativo en la vida temprana podría evitar el inicio de la enfermedad en el futuro ¹², son muy pocos los estudios que relacionan los patrones dietéticos con los marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en la edad pediátrica. En este contexto, entender actualmente el efecto de la dieta (como factor modificable) sobre la obesidad y los marcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial, es importante para poder prevenir y reducir el riesgo y las consecuencias de la sobrecarga ponderal, a corto y largo plazo.

Valoración de la composición corporal

El análisis de la composición corporal se puede definir como el conjunto de mediciones y observaciones en relación a las diferentes dimensiones corporales, que permite estudiar diferentes fraccionamientos de la masa corporal, estimándolas cuantitativamente, así como su variabilidad de acuerdo a factores influyentes, como el crecimiento, el estilo de vida, o diversas situaciones patológicas⁵⁸². En este sentido, los criterios de composición corporal se han utilizado tradicionalmente para definir la obesidad (IMC y masa grasa, principalmente, entre otros).

Así pues, la valoración de la composición corporal, resulta imprescindible para la valoración del estado nutricional, y la comprensión de los efectos sobre el organismo del crecimiento, la dieta, la actividad física, y la enfermedad, entre otros factores⁵⁸³. Para ello existen diversas técnicas disponibles con diferente especificidad, en función de los fraccionamientos compartimentales corporales a determinar.

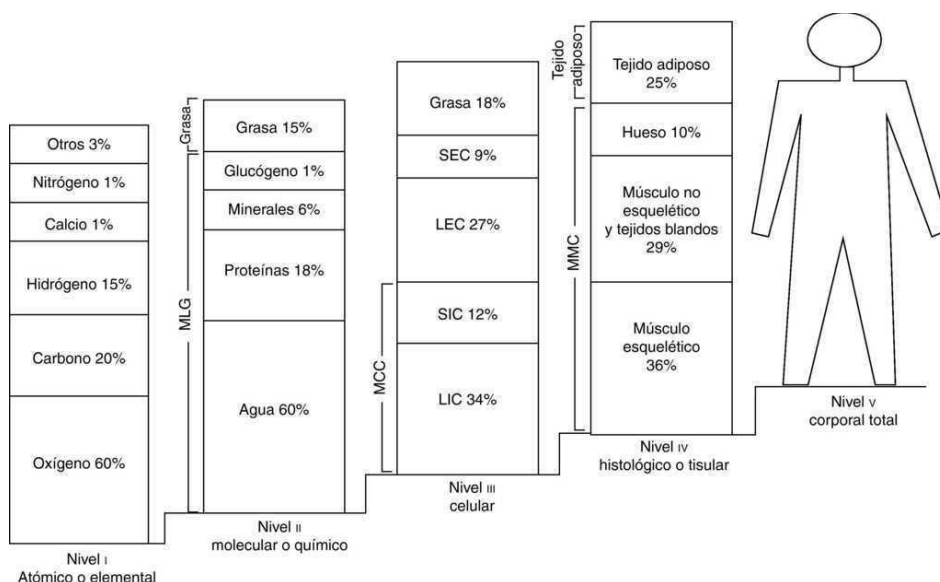


Figura 13. Modelo multi-compartimental de composición corporal. Tojo R *et al.*, MSC, 2007¹³. LEC: líquidos extracelulares, LIC: líquidos intracelulares; MCC: masa celular corporal (LIC + SIC); MLG: masa libre de grasa; MMC: masa magra corporal; SEC: sólidos extracelulares; SIC: sólidos intracelulares.

Tal y como observamos –a modo de resumen- en la **Figura 13**, dichos niveles de fraccionamiento varían según el enfoque de diversos autores. El modelo molecular bicompartimental propuesto por Behnke⁵⁸⁴ –que separa masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG)- es el más sencillo y continua siendo el más usado, aunque asume una serie de errores de base, como unas características químicas constantes para los compartimentos, considerando que la MG es anhídrica (lo cual no es real), y asumiendo para la MLG un contenido de agua del 73% y de potasio de 150 mEq/L a una temperatura de 36°C, con una densidad para la MG de 0,9007 g/mL⁵⁸⁵, y para la MLG de 1,1000 g/mL⁵⁸⁶.

Masa grasa (MG). La MG no es anhídrica; en el adulto sano, incluye un 3% de proteínas y un 13% de agua; esta última cifra puede incrementarse en situaciones de obesidad⁵⁸⁷. La MG se compone aproximadamente por un 83% de tejido graso, un 50% ubicado subcutáneamente. Su distribución resulta irregular según se trate de pániculo adiposo de reserva o de grasa esencial.

La grasa de reserva se acumula a nivel subcutáneo y visceral, en una proporción aproximada del 80% y del 20% respectivamente, según métodos directos de disección en adultos ⁵⁸⁸. La MG muestra variaciones en el tiempo según la edad y el género ⁵⁸⁹. La grasa visceral mantiene un crecimiento exponencial con relación a la edad similar en ambos géneros, aunque los varones tienden a desarrollar un mayor grado de panículo adiposo a este nivel que las mujeres ⁵⁹⁰, y parece existir un componente hereditario del 42-70% para el desarrollo de la grasa abdominal (tanto visceral como subcutánea) ⁵⁹¹.

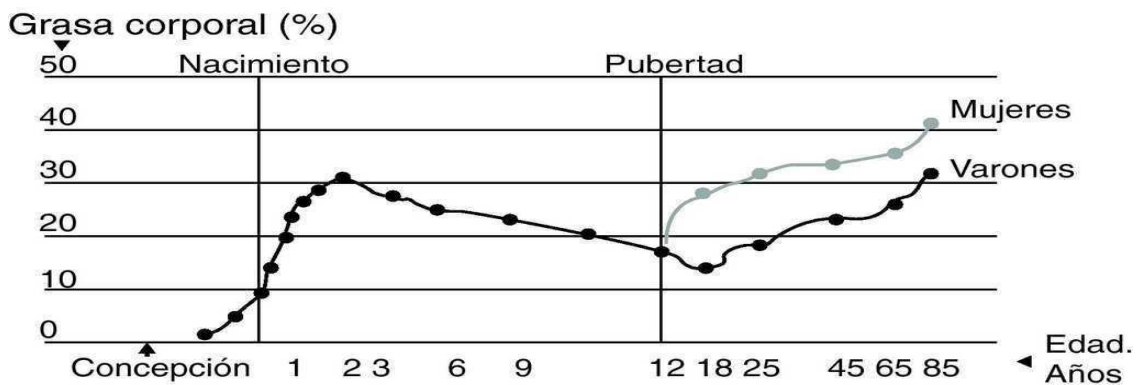


Figura 14. Cambios en la composición grasa a lo largo de la vida. Adaptada de Warren, *Blackwell Scientific Publications*, 1997 ¹⁴.

Masa libre de grasa (MLG). La MLG incluye minerales, proteínas, glucógeno y agua, (intracelular y extracelular). En el adulto se calcula un grado de hidratación medio del 73% y una densidad de 1,1000 g/mL a 36°C. En los niños, debido a una osificación incompleta, la densidad es menor y va aumentando con el crecimiento (se asume una media de 1,084 g/mL). Además, también existen variaciones en la densidad de la MLG debidas a la raza (mayor en individuos de raza negra: 1,113 g/mL).

Existe una gran variabilidad en el grado de hidratación de la MLG. Ni el género ni la raza parecen alterarla a gran escala, pero sí la edad. En los adultos, el grado de hidratación de la MLG aumenta con la edad, sin embargo, este disminuye durante el crecimiento, así como su relación entre los compartimentos extracelular e intracelular (un 0,4% al año). El agua intracelular supone el 30-40% del peso corporal y entre el 50-70% del agua corporal total.

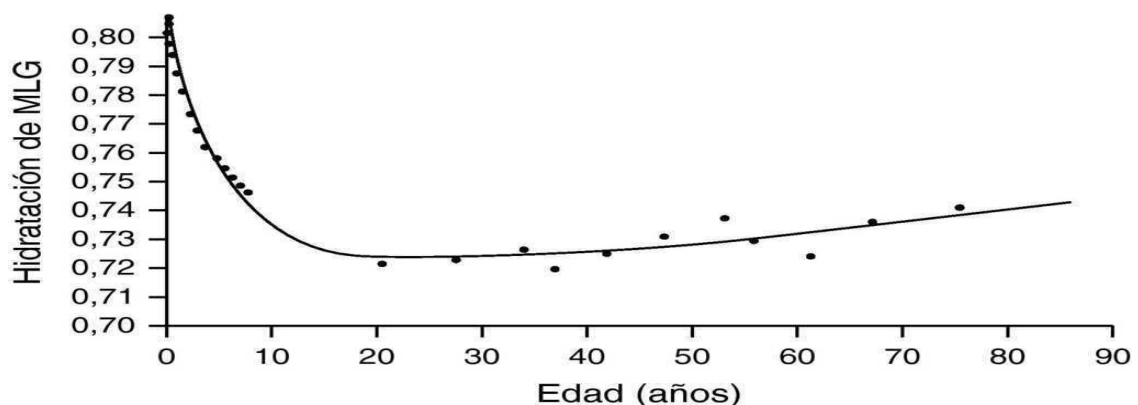


Figura 15. Hidratación de la masa libre de grasa, según la edad. MLG: masa libre de grasa. Adaptada de Heymsfield et al., *J Parenter Enteral Nutr*, 1994 ¹⁵.

Antropometría

El método antropométrico se utiliza ampliamente, debido a que sus mediciones son relativamente sencillas, rápidas y económicas. Este incluye tanto la determinación de diversos parámetros antropométricos (peso, estatura, pliegues, diámetros, perímetros), como su utilización posterior para inferir estimaciones de los compartimentos corporales, a través de ecuaciones basadas en el método de la regresión múltiple, que se han de ajustar para cada población, género e intervalo de edad ⁵⁹²⁻⁵⁹⁴. A continuación, se describen las mediciones más habituales de composición corporal en relación a los indicadores más utilizados.

Peso y estatura

Ambas medidas se utilizan de manera rutinaria en la evaluación del crecimiento y en epidemiología como parte del seguimiento poblacional. Su máxima utilidad clínica resulta de su inclusión combinada en índices relacionados con la edad (talla/edad, peso/edad, peso/talla) ⁵⁹⁵.

La talla y el peso para la edad son útiles para valorar el ritmo de crecimiento y la posibilidad de un déficit nutricional crónico. Además de la talla, la evaluación del significado del peso debe tener en cuenta también el tamaño de la estructura corporal (*body frame size*) y las proporciones entre masa muscular, grasa y hueso ⁵⁹⁶.

Índice de masa corporal (IMC)

Descrito por Quetelet en 1835, el IMC constituye quizás la herramienta más utilizada en la valoración del estado nutricional. La OMS estableció una clasificación de los valores de dicho índice en correlación con diversas causas de morbimortalidad, reconociendo su utilidad clínica: bajo peso < 18.5 kg/m², normopeso de 18,5 a 24,9 kg/m², sobrepeso u obesidad de grado I de 25 a 29,9 kg/m², obesidad de grado II de 30 a 34,9 kg/m², obesidad de grado III de 35 a 39,9 kg/m², y obesidad de grado IV o mórbida ≥ 40 kg/m² ⁵⁹⁷.

Su aplicación en niños se complica, ya que el valor del IMC varía de acuerdo a las diferentes fases del desarrollo del tejido adiposo ^{79,598}. El IMC aumenta desde el nacimiento hasta el final del crecimiento, pasando de un valor medio inicial de 13 kg/m² hasta 17 kg/m² durante el primer año de vida, y hasta 21 kg/m² a los 20 años de edad. Por esta razón resulta necesario utilizar estándares obtenidos a partir de estudios de corte longitudinal, aceptando como criterio de referencia el uso de percentiles para la edad y género. Así, tradicionalmente se ha definido la frontera con la delgadez en el percentil 25, el percentil 85 como límite para el sobrepeso y el franja y el valor del percentil 95 aquel a partir del cual se define el estado de obesidad ⁵⁹⁸. Sin embargo, en las poblaciones en las cuales la prevalencia de obesidad se ha disparado durante las últimas décadas, estos puntos de corte se han redefinido de acuerdo a otros criterios (IOTF) o bien se siguen utilizando con referencia a estudios previos al desarrollo de la epidemia.

El IMC tiene alta especificidad para el diagnóstico de la obesidad, aunque poca sensibilidad para identificar el grado ⁵⁹⁹. Sin embargo, se utiliza como un parámetro predictivo para diversas situaciones fisiopatológicas, tanto en niños como en adultos, al haber sido comprobado que existe una asociación entre sus valores y ciertos factores de riesgo cardiovascular, como

dislipemia, IR y aumento de la presión arterial²⁶, incluyendo la HTA en población infantil y adolescente y los niveles elevados de lipoproteínas en sangre^{61,600}.

Perímetros corporales

La valoración de ciertos perímetros corporales proporciona una información acertada acerca de la composición corporal, el compartimento graso, muscular y óseo⁶⁰¹, destacando los perímetros de brazo, cintura y cadera.

A partir del **perímetro del brazo** se han ideado diversas fórmulas para estimar las áreas muscular y grasa, con las que se estiman datos sobre los compartimentos graso y muscular. Además, se ha utilizado junto con el valor del pliegue del tríceps para desarrollar el índice adiposo muscular⁶⁰², que resulta de dividir dicho pliegue por dicho perímetro.

El **perímetro de la cintura** es la medida antropométrica que mejor representa la distribución de la grasa corporal, siendo un buen medidor de la grasa intraabdominal, responsable de la mayoría de alteraciones metabólicas tanto en niños como en adultos⁴⁴. Se está considerando como indicador de masa grasa para el riesgo cardiovascular tanto en adultos como en niños, debido a la relación encontrada entre el tejido graso visceral y perivisceral con las alteraciones metabólicas en los niños y adultos. En comparación con el IMC, varios estudios muestran que el perímetro de la cintura es mejor predictor de IR, alteraciones de la presión arterial y alteraciones lipídicas, estimando mejor la grasa visceral, mientras que es mejor utilizar el IMC para estimar el tejido graso subcutáneo.

Con los perímetros de cintura y cadera se diseñó el **índice cintura/cadera**, resultado del cociente de sus valores. Este se considera un indicador preciso de la grasa visceral⁶⁰³, aunque su precisión se altera en función de la masa muscular glútea y la edad del individuo⁶⁰⁴, por lo que algunos autores ponen en entredicho su eficacia para el diagnóstico de patologías crónicas de salud en niños⁶⁰⁵. Por otro lado, muchos estudios resaltan su importancia en la valoración nutricional de niños y adolescentes en relación al SM⁶⁰⁶, considerando que en estos ofrece un valor predictivo mayor que el del IMC para ciertas ECV y la diabetes⁶⁰⁷, e incluso señalándolo como el mejor factor discriminante en la detección y cuantificación del riesgo de padecer ECV⁶⁰⁸.

Otro importante índice en relación al perímetro de la cintura, es el **índice de conicidad**, que incluye también los parámetros de peso y estatura⁶⁰⁹. Se utiliza para evaluar el volumen de grasa abdominal, con la ventaja sobre el anterior índice cintura/cadera de que tiene en cuenta la constitución de cada sujeto⁶¹⁰. Sin embargo no está suficientemente demostrado su potencial predictivo de riesgo cardiovascular en adultos, y aún menos en niños y adolescentes⁶¹¹.

Pliegues cutáneos

Su utilización clínica y epidemiológica es muy amplia para la cuantificación del volumen graso corporal, dada su sencillez metodológica y reducido coste. Teniendo en cuenta que la grasa subcutánea representa entre el 27 y el 42% de la grasa corporal total, su grosor supondrá un reflejo de la composición corporal y el balance energético del sujeto a largo plazo⁶¹². Sin embargo se trata de un método indirecto, y su uso está limitado por los siguientes hechos⁶¹³:

- la relación de la grasa subcutánea vs grasa total varía mucho en poblaciones de individuos sanos,
- los depósitos grasos pueden permanecer relativamente normales en casos de desnutrición moderada,
- tienen poca sensibilidad: son necesarios grandes cambios para que se reflejen de forma clara en las mediciones,
- los resultados pueden verse falseados por la presencia de edemas,
- para minimizar los errores de la técnica es necesario que el examinador esté entrenado.

Sin embargo, su utilización permite estimar la MG subcutánea, y esto reflejaría la MG en el grado en el que se asume la proporcionalidad constante entre la MG subcutánea con la MG total, y los lugares de medición sean representativos de valores medios para la MG subcutánea ⁶¹⁴.

En este sentido, la determinación de pliegues en las diferentes regiones anatómicas garantizará una diferente correlación con la grasa corporal total ⁶¹⁵. De esta forma, el pliegue del tríceps se relaciona con el grado de obesidad generalizada y a nivel periférico, mientras que los pliegues subescapular y suprailíaco se relacionan con el contenido graso troncular o central ⁶¹⁶. Por otra parte, la correlación entre los pliegues subescapular y tricipital supone un indicador preciso del patrón de distribución de la grasa corporal, correlacionándose positivamente con el estado de las fracciones lipídicas, y el consiguiente riesgo cardiovascular ⁶¹⁷.

La MG puede cuantificarse mediante el empleo de diferentes ecuaciones a partir de uno o varios pliegues cutáneos. Las más utilizadas son las de Durning y Womersley⁶¹⁸, que incluyen 4 pliegues cutáneos, y las de Brook⁶¹⁹, aplicando posteriormente la fórmula de Siri, que asume unas densidades constantes de 0,9g/L para la MG y de 1,1g/L para la MLG.

Estas mediciones se realizan con un sencillo aparato denominado plicómetro o lipocalibre. Los pliegues más utilizados son los pliegues del bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco, seguidos por los pliegues abdominal, del muslo frontal y de la pantorrilla medial. A menudo se utiliza también un sumatorio de pliegues (generalmente los cuatro primeros) para, de forma sencilla, obtener un indicador que al incluir varias medidas mejora la representatividad del compartimento estudiado ^{89,620,621}.

Una combinación interesante en base a mediciones de pliegues lo constituye el índice de centralidad, que correlaciona medidas de pliegues cutáneos de la región abdominal y de extremidades, siendo los más utilizados el subescapular y el del tríceps. Puntuaciones elevadas indican un patrón de distribución de la grasa de tipo androide, mientras que valores bajos se correlacionan con un patrón ginoide ⁶²².

Análisis de Impedancia bioeléctrica (BIA: *bioelectrical impedance analysis*)

Este método se elaboró partiendo de la relación que estableció Nyboer en 1959, entre la composición de diferentes tejidos biológicos y sus correspondientes valores de impedancia ⁶²³. La BIA se basa en el fundamento de que cada cuerpo opone una resistencia al paso de la corriente eléctrica, y está dependiente de la cantidad y distribución de agua y electrolitos de los distintos compartimentos corporales ⁶²⁴.

Los aparatos utilizados (ohmnímetros), miden la resistencia y la reactancia, parámetros con los que se calcula la impedancia, cuyo valor se introduce en fórmulas matemáticas, teniendo en cuenta la edad, género, peso y talla. La BIA se ha desarrollado rápidamente, y hoy en día encontramos en el mercado aparatos cada vez más económicos y más fáciles de manejar y transportar, que mediante un programa integrado calculan inmediatamente el porcentaje de grasa corporal y otros parámetros de composición corporal de interés.

Las expresiones matemáticas que permiten determinar la MG a partir de BIA son relativamente limitadas⁶²⁵⁻⁶²⁷, pero se cuenta con valores de referencia para diversas poblaciones y rangos de edad⁶²⁸⁻⁶³¹.

Los niveles de concordancia entre los parámetros obtenidos por antropometría y BIA son aceptables para recomendar la BIA en estudios epidemiológicos de valoración nutricional. Aunque existen diferencias en particular para los monitores bipolares que, al tomar la información de electrodos situados en la planta del pie reflejan mejor el acúmulo adiposo gluteofemoral propio del género femenino. Hay que tener en cuenta esta limitación, sobre todo de cara a las diferencias entre géneros en cuanto a la distribución del tejido adiposo con la edad, ya que el resultado final es la mayor correspondencia entre la MG obtenida por BIA bipolar de báscula y antropometría en el género femenino. Sin embargo, en los varones, donde la grasa se deposita con preferencia en la región torácico-abdominal los resultados de MG con los autoanalizadores tetrapolares de mano muestran mayor concordancia. Por tanto, en el diagnóstico clínico se ha de procurar utilizar referencias apropiadas para cada población, género y edad⁵⁸².

DEXA

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es una técnica radiológica basada en la detección de la diferente absorción de radiación que se produce en los diferentes tejidos corporales frente a la recepción de dos haces de rayos X de diferente energía. La radiación de una de las frecuencias es absorbida principalmente por el tejido óseo y la otra por el tejido blando. El cuerpo del paciente a examinar se coloca entre la fuente emisora y una placa receptora que facilita un registro de las radiaciones que le llegan atenuadas tras atravesar el cuerpo. Dicha atenuación depende de la composición y el grosor del tejido atravesado. Con ayuda de un programa informático específico, a partir de la diferencia entre la radiación emitida y la recibida, se construye una imagen y se determinan diferentes parámetros de composición corporal, como densidad ósea, MLG no ósea, y MG.

La DEXA se considera la técnica de referencia para la valoración de la composición corporal en relación a la determinación de los citados compartimentos, por su reproducibilidad y precisión. Además, resulta indolora y el nivel de exposición a la radiación es muy bajo (aproximadamente 10% el de una radiografía torácica normal). Se considera una técnica de elección para valorar la composición corporal en la edad pediátrica, aunque su viabilidad puede verse limitada por el hecho de que el sujeto ha de permanecer quieto durante los 10 minutos de medición (lo cual en niños pequeños puede resultar complicado), y por el tamaño corporal del sujeto en relación a la placa receptora. Por otro lado, el coste económico de los equipos y de su mantenimiento es mucho más importante que en el resto de técnicas descritas para la valoración de la composición corporal (antropometría y BIA).⁴⁹⁴

Recomendaciones nutricionales y dietéticas para niños y adolescentes

Para conseguir un adecuado estado nutricional (el que hace posible el estado óptimo de salud de un individuo) se requiere una dieta equilibrada que aporte cantidades adecuadas de energía y nutrientes, a través de una amplia y proporcionada variedad de alimentos y propiedades organolépticas. La OMS define como dieta saludable aquella que permite mantener el balance energético, limitando la ingesta de grasas totales, azúcares simples y sal y con alto consumo de frutas, verduras, legumbres, frutos secos y cereales integrales ⁶³².

Durante el periodo de crecimiento latente (desde el primer año de edad hasta la pubertad), debido al desarrollo de los diversos tejidos (huesos, dientes, músculos, sangre), se requieren alimentos más nutritivos en proporción al peso ⁶³³, ya que los requerimientos de los distintos nutrientes varían con el ritmo de crecimiento y el grado de maduración del organismo, según el género, la actividad física, y la capacidad para utilizar los nutrientes procedentes de la dieta.

Distintos comités gubernamentales de expertos y algunas instituciones internacionales han establecido las cantidades de energía y nutrientes que deben ser ingeridas por los individuos en función de su género y edad para conseguir una salud adecuada, así como otros valores relacionados ^{1,2,634-637}.

Los valores de ingesta de referencia o *DRI (Dietary Reference Intakes)* son estimaciones cuantitativas de la ingesta de los nutrientes, utilizadas en la planificación y valoración de dietas para personas saludables, que incluyen las RDAs así como otras referencias ⁶³⁸:

RDA (Recommended Dietary Allowances). Las Recomendaciones Dietéticas se refieren al nivel de ingesta suficiente para alcanzar los requerimientos de casi todos (97-98%) los individuos saludables en una determinada condición fisiológica y grupo de edad.

EAR (Estimated Average Requirement). El Requerimiento Estimado Promedio es el valor de la ingesta de un nutriente, que se estima cubre el requerimiento de la mitad de los individuos saludables dentro de un grupo etario y de género.

AI (Adequate Intake). La Ingesta Adecuada es el valor de ingesta basada en estimaciones o aproximaciones, observadas o experimentalmente determinadas, que se asumen como adecuados para un grupo (o grupos) de personas saludables. Se utilizan cuando la RDA no puede determinarse.

UL (Tolerable Upper Intake Levels). Los Niveles Máximos de Ingesta Tolerable son aquellos niveles más altos de ingesta diaria de un nutriente, que no suponen riesgo de provocar efectos adversos para la salud en la mayoría de los individuos ⁶³⁹.

Además de recomendaciones de ingesta energética y de nutrientes, también se han establecido recomendaciones de frecuencia de consumo para diferentes grupos de alimentos, más fácilmente transmisibles a la población, algunas de las cuales quedan recogidas en las siguientes tablas.

Tabla 1. Estimaciones diarias, por edad y por género, de las calorías y porciones recomendadas para cereales, fruta, verdura, y leche ¹.

	1 año	2-3 años	4-8 años	9-13 años	14-18 años
Kilocalorías ^a	900	1000			
Mujeres			1200	1600	1800
Varones			1400	1800	2200
Grasa (% kcal total)	30-40	30-35	25-35	25-35	25-35
Leche diaria, taza ^b	2 ^c	2	2	3	3
Carne magra/ legumbres (g)	45	57		143	
Mujeres			86		143
Varones			114		171
Fruta (tazas) ^d	1	1	1,5	1,5	
Mujeres					1,5
Varones					2
Verduras (tazas) ^d	3/4	1			
Mujeres			1	2	2,5
Varones			1,5	2,5	3
Cereales (g)	57	86			
Mujeres			114	143	171
Varones			143	171	200

La energía está estimada para un en estilo de vida sedentario, por lo que podrían ser requeridas calorías adicionales al incrementar la actividad física: de 0-200 kcal/día si la actividad física es moderada, de 200 a 400 kcal/día si la actividad física es intensa.

^a Para ≥ 2 años los aportes de nutrientes y energía de cada grupo son calculados de acuerdo a la densidad en nutrientes de cada grupo (huevo, carne magra y leche libre de grasa). Adaptado de las tablas 2 y 3 y el apéndice A-2 en US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office; 2005; www.healthierus.gov/dietary-guidelines.

^b La leche citada es desnatada (excepto para niños <2 años). Si la leche aporta un 1%, 2% o 3% de grasa debe estimarse para cada taza, la adición de 19,39 o 63 kcal procedentes de 2.6, 5.1 o 9.0 gramos de grasa total, de los cuales 1.3, 2.6 o 4.6 son grasas saturadas.

^c Para niños de 1 año, los cálculos están basados en leche con un 2% de grasa. Si se sustituyen dos tazas de leche entera podrían ser utilizadas 48kcal discretionales. La Academia Americana de Pediatría recomienda que la leche desnatada o baja en grasa no se debe utilizar hasta después de los 2 años.

^d Las porciones aconsejadas son de $\frac{1}{4}$ de taza para 1 año, $\frac{1}{3}$ de taza para 2-3 años y $\frac{1}{2}$ taza para >4 años. La variedad de verduras debería estar seleccionada para cada subgrupo por semana.

Tabla 2. Recomendaciones de frecuencias consumo de alimentos en los escolares ².

Frecuencia de consumo diario:	
Pan, cereales, cereales integrales, arroz, pasta y patatas	6-8
Aceite de oliva	3-4
Frutas	≥ 3
Verduras y hortalizas	≥ 2
Lácteos	3-4
Frecuencia de consumo semanal:	
Pescados y productos del mar	3-4
Carnes magras	3-4
Huevos	3-4
Legumbres	2-3
Frutos secos (≥ 5 años por riesgo de atragantamiento)	4-6

En España deberíamos asegurar una alimentación variada, equilibrada, y adaptada a cada edad, con la capacidad de prevenir y promover la salud, a través de un consumo adecuado de diversos alimentos ⁶⁴⁰.

Debido entre otras razones a sus efectos sobre la microbiota intestinal, frutas, verduras y lácteos, tienen una importante repercusión en el metabolismo, la función intestinal y el sistema inmunitario.

Frutas y verduras son alimentos saludables y bioactivos, con gran variedad y disponibilidad; se debe favorecer su consumo de forma variada, preferiblemente de las de temporada y procedencia local, tanto crudas como cocinadas.

Los lácteos son alimentos ricos en proteínas de alta calidad, lactosa y vitaminas y minerales, principalmente en calcio. El consumo de los cereales ha de adaptarse al grado de actividad física, por su riqueza en hidratos de carbono (además de fibra, vitaminas y minerales).

Por otro lado, España es un gran productor a nivel mundial de aceite de oliva. Este es el aceite comestible conocido más antiguo utilizado en la dieta humana, utilizado también con fines medicinales desde la antigüedad. Se considera un alimento saludable, por su contenido alto en ácidos grasos monoinsaturados, vitamina E, carotenos, y otros componentes bioactivos, asociándose con un menor riesgo de ECV y mortalidad en individuos con alto riesgo cardiovascular debido a sus propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias, así como también ha sido descrito cierto papel protector contra el cáncer, en concreto el virgen extra ⁶⁴¹⁻⁶⁴³. El aceite de oliva se considera uno de los pilares de la dieta mediterránea, como su fuente principal de grasa, y ha perdurado a través de siglos entre las costumbres gastronómicas regionales, otorgando a los platos un sabor y aroma únicos y su utilización debe ser tanto en aderezo crudo como para cocinado ².

Además, la dieta se ha de incluir también alimentos proteicos (que además también aportan minerales y vitaminas) de origen animal y vegetal.

Las legumbres (también ricas en hidratos de carbono y fibra) pueden formar parte de ensaladas, guarniciones o como alimento principal.

Los huevos son los alimentos que ofrecen las proteínas de mayor calidad nutricional y pueden ser consumidos en una gran variedad de preparaciones clásicas saludables.

En cuanto a las carnes, se debe procurar consumir principalmente las magras, ya que su alto contenido en grasas saturadas puede tener efectos negativos en la salud. Su forma de preparación y cantidad consumida es importante, debido a la posible alta densidad de energía, grasas saturadas, colesterol y sodio.

El pescado es un alimento importante, de excelente calidad, debido a su digestibilidad, propiedades organolépticas, y valor nutricional. Es el único alimento que aporta EPA y el DHA (ácidos grasos polinsaturados de cadena muy larga) en cantidades importantes (las algas lo hacen en cantidades muy pequeñas), con sus consecuentes beneficios para la salud (en inflamación, estrés oxidativo, función cardiovascular, estructura y función de las membranas celulares, en los procesos de desarrollo y función cerebral y retina, etc.). Además, en España existe una amplia variedad de pescado fresco, con diferente contenido en grasas, debido a la cercanía de las aguas del Mediterráneo y del Atlántico ^{2,17,644}.

Valoración de la ingesta dietética

Valorar la ingesta de alimentos en niños y adolescentes es un factor esencial para determinar el estado nutricional de los mismos ⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷ y el grado de adecuación nutricional de la dieta ⁶⁴⁵ de manera que se puedan detectar asociaciones entre la alimentación y distintos factores relacionados con la salud ⁶⁴⁸. Los diferentes métodos de evaluación dietética han sido diseñados para su uso en adultos, pero son también apropiados para recopilar datos en poblaciones pediátricas a pesar de las limitaciones y los retos metodológicos que presenta cada instrumento ³, considerándose que la obtención de datos fiables y precisos sobre la valoración de la ingesta dietética resulta mucho más complicada en niños y adolescentes que en adultos ⁶⁴⁸.

Existe una gran variabilidad en sus hábitos alimentarios diarios ⁴. Además, los niños más pequeños tienen una reducida capacidad para recordar, para estimar el tamaño de las porciones y para cooperar en el proceso de valoración de la dieta ⁴, considerándose que solo a partir de los 8 años son capaces de informar sobre lo que comen al haber alcanzado el nivel de desarrollo necesario para ser conscientes de su ingesta de alimentos ⁴.

Mientras tanto, la estimación de las cantidades y tipos de alimentos ingeridos se obtiene a través de los padres o tutores legales ⁴. Estos suelen dar información precisa de la ingesta de alimentos de sus hijos cuando estos se consumen en casa ^{646,647,649-652}, sin embargo, a menudo desconocen lo que el niño consume fuera de casa, por lo que este tipo de información es menos fiable ⁶⁵³. La calidad de la información obtenida varía según los niveles de motivación e interés, limitación observada al recabar información a través de otros cuidadores (p.e. maestros o cuidadores de guardería) ⁶⁴⁸, o de los adolescentes ⁴.

Además, en ocasiones los adolescentes tienden a infra o sobrevalorar sus ingestas en función de lo que consideran correcto ⁴. A la hora de valorar la dieta, los encuestadores tienen que tener en cuenta todos estos aspectos que se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Aspectos sobre el encuestado en la valoración de la dieta en niños y adolescentes ³.

Infancia	Adolescencia
<i>Habilidades cognitivas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Baja habilidad para leer y escribir - Limitado concepto del tiempo - Memoria limitada - Conocimiento limitado de los alimentos y de su preparación - La información sobre la dieta debe ser facilitada por los padres y madres 	<ul style="list-style-type: none"> - Capacidad cognitiva completa - Conocimiento extenso de los alimentos, pero ¿cuál es su conocimiento acerca de su preparación? - Tienen la responsabilidad de dar ellos mismos la información sobre su dieta
<i>Hábitos alimentarios</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Hábitos alimentarios que cambian rápidamente, pero patrones alimentarios (más) estructurados - Mayor frecuencia de ingestas en casa - Bajo la supervisión de adultos - Importante influencia de los padres 	<ul style="list-style-type: none"> - Hábitos alimentarios que cambian rápidamente y patrones de alimentación desestructurados - Mayor frecuencia de ingestas fuera de casa - Menor supervisión por parte de adultos - Importante influencia de los amigos/as
<i>Factores psicológicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Los alimentos satisfacen el hambre 	<ul style="list-style-type: none"> - Los alimentos son una forma de autoexpresión

Los métodos de valoración de la ingesta dietética se utilizan para la evaluación científica de la ingesta de alimentos y nutrientes a nivel individual o poblacional, e identificar patrones alimentarios para analizar su asociación con el riesgo de enfermedad. Estos pueden ser:

- de registro (prospectivos) o de recuerdo (retrospectivos)
- cuantitativos, semicuantitativos o cualitativos,
- directos o indirectos,
- realizados mediante entrevista personal, autocontestados o autoadministrados.

Los métodos de valoración de la ingesta dietética incluyen distintos instrumentos que se utilizan según el objetivo de estudio y sus limitaciones: cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), recuerdos dietéticos de 24 horas, registros de alimentos e historia dietética.

Al seleccionar un instrumento se deben tener presentes los objetivos del estudio (la información que se desea obtener), el número y características de la población, y los recursos de los que se dispone ³, ya que todos los métodos dietéticos están sujetos a limitaciones ⁴. La valoración de la ingesta dietética es compleja, debido principalmente a la variabilidad intra- e inter-sujeto.

Por cuestiones de relevancia y practicidad, los más usados son el CFCA y el recuerdo de 24 horas. A menudo se tienden a utilizar de forma combinada para aprovechar las ventajas de cada instrumento ⁴ y compensar sus limitaciones, que se pueden observar en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de los instrumentos de valoración de la dieta ⁴.

	Ventajas	Desventajas
Registro de alimentos	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la ingesta • Puede incrementar la autosupervisión para el control del peso o del cambio de otro comportamiento • No requiere recordar los alimentos consumidos 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto coste para el investigador • Alta responsabilidad para el encuestado • Entrenamiento extenso del encuestado y necesidad de motivación • Necesidad de muchos días de medida para recopilar la dieta habitual del individuo • Afecta al comportamiento alimentario • Frecuente infradeclaración de la ingesta • El grado de información sobre la dieta disminuye con el tiempo • El grado de agotamiento incrementa con el número de registros diarios solicitados • Puede dar lugar a una muestra no representativa con el subsiguiente sesgo de no respuesta
Recuento dietético de 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la ingesta • Apropiado para ser usado en distintas poblaciones, dando lugar a menor grado de sesgo de no respuesta • Responsabilidad relativamente baja para el encuestado • No afecta al comportamiento alimentario 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto coste para el investigador • Necesidad de muchos días de medida para recopilar la dieta habitual del individuo • Frecuente infradeclaración de la ingesta
Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos	<ul style="list-style-type: none"> • Se pregunta a menudo por la ingesta habitual del individuo • Bajo coste para el investigador • Baja responsabilidad para el encuestado • No afecta al comportamiento alimentario 	<ul style="list-style-type: none"> • No se cuantifica de forma precisa • Tarea cognitiva complicada para el encuestado • Frecuente sobre declaración de la ingesta
Historia dietética	<ul style="list-style-type: none"> • Se pregunta a menudo por la ingesta habitual del individuo • Obtención de información total sobre la dieta • Información disponible a menudo acerca de los alimentos ingeridos por toma • Puede suponer un bajo coste para el investigador • No afecta al comportamiento alimentario 	<ul style="list-style-type: none"> • No se cuantifica de forma precisa • Tarea cognitiva complicada para el encuestado • Frecuente infra/sobre declaración de la ingesta • Puede suponer una alta responsabilidad para el investigador

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA)

El origen del CFCA se remonta a 1947 con la lista de alimentos de la historia dietética desarrollada por Burke; posteriormente Stephay y Trulson lo desarrollaron entre los años 50 y 70, y Gladys Block en los 90; además fue utilizado de forma semicuantitativa por Walter Willet^{654,655}.

Al realizar el CFCA los encuestados declaran la frecuencia de consumo (diaria, semanal o mensual) de cada uno de los alimentos incluidos en una lista durante un periodo de tiempo específico⁴. Es un método retrospectivo y habitualmente cualitativo, aunque también puede incluir la indicación del tamaño de las porciones, lo cual permite una posterior estimación de la ingesta de nutrientes utilizando bases de datos de composición de alimentos⁴.

La extensión del listado de alimentos puede variar en amplitud y complejidad según los propósitos del estudio, ya que no siempre se evalúa la dieta total. En ocasiones puede introducir aspectos más allá de la frecuencia de consumo de los alimentos, como por ejemplo los relativos a su forma de preparación. Los formatos de respuesta son los de elección múltiple y cerrada; el número óptimo de opciones es de 5 a 10, reduciendo el tiempo de codificación y los errores de transcripción⁴. Puede ser autoadministrado (el encuestado responde sin existir ningún tipo de intervención por parte del encuestador), autocontestado (el encuestado responde tras recibir instrucciones del encuestador) o realizarse a través de entrevista personal estructurada (el encuestador anota las respuestas a sus preguntas). La presencia del encuestador podría facilitar la tarea cognitiva del encuestado y minimizar su posible desmotivación debida a la fatiga que afecta a la sobre o infra declaración de la ingesta.

Esta herramienta se utiliza para clasificar los individuos según su ingesta de alimentos, grupos de alimentos, o nutrientes, y valorar la asociación entre la dieta y el riesgo de enfermedad. Es el método más utilizado, y resulta muy habitual en estudios de cohortes y de tipo caso-control⁶⁵⁶⁻⁶⁵⁸.

En cuanto a sus ventajas, este instrumento permite estimar la ingesta habitual de alimentos durante un largo periodo de tiempo, minimizando los efectos de la variabilidad diaria⁴. Al recoger la información sobre alimentos tras su consumo es menos probable que se interfiera en el comportamiento alimentario⁴. Además, al ser estructurado facilita el tratamiento informático del conjunto de datos generado requiriendo poca carga de trabajo para el encuestado y el investigador, resultando relativamente económico, por lo que su uso en estudios epidemiológicos es habitual⁴, considerándose una herramienta muy útil siempre y cuando haya sido realizado con un cuidadoso diseño y una buena planificación que prevea los aspectos prácticos en la población de análisis⁶⁵⁹.

Su limitación más importante es el elevado error de medición^{660,661} asociado a la baja precisión en la cuantificación, por los posibles errores en la estimación de las frecuencias y tamaños de las porciones habituales, y la falta de inclusión de la totalidad de alimentos en los listados, y al existir detalles de la ingesta que no se consideran, como por ejemplo el tipo de cocinado; lo que conlleva una merma de la exactitud en la estimación de la media de los grupos⁴.

Recuerdo dietético de 24 horas

El encuestado debe informar acerca de todos los alimentos y bebidas que ha consumido en las 24 horas previas ⁴, a través de una entrevista, en persona o por vía telefónica ^{662,663}, también asistida por ordenador ⁶⁶⁴ o con papel y lápiz. Suele realizarse de forma estructurada para ayudar al entrevistado a recordar todos los alimentos consumidos ⁴. La presencia de entrevistadores entrenados es crucial puesto que mucha de la información acerca de la ingesta de alimentos se obtiene a través de sondeo ⁴. El entrevistador debe tener conocimientos sobre alimentos y nutrición, estar informado sobre los alimentos típicos de la zona, los disponibles en el mercado, las técnicas culinarias de preparación, y otros aspectos étnicos ⁴.

Este método se utiliza para estimar la ingesta dietética de un grupo de personas, dado que las medias de consumo son robustas y no están afectadas por la variabilidad intrapersonal ⁴. Además, la obtención de múltiples recuerdos permite valorar mejor la ingesta individual habitual, aunque esto requiere procedimientos estadísticos especiales ⁴.

Entre sus ventajas, la presencia del entrevistador permite que la alfabetización del encuestado no sea imprescindible ⁴. El encuestado es capaz de facilitar información sobre la mayoría de los alimentos y bebidas consumidos gracias a las preguntas del entrevistador y a que el recuerdo de la información a facilitar es cercano ⁴. Además, entrenando adecuadamente a los entrevistadores, puede utilizarse en un amplio rango de poblaciones ⁴. Por otro lado, al recoger la información sobre alimentos tras su consumo, es menos probable que se interfiera en el comportamiento alimentario ⁴. Las herramientas informáticas permiten una reducción en el coste para el procesamiento de los datos, menor pérdida de información y mayor estandarización de las entrevistas ^{665,666}.

Sus limitaciones vienen dadas por la gran variabilidad diaria de la dieta de los individuos, por lo que no es apropiado utilizar datos obtenidos de un solo día para caracterizar la dieta habitual de un individuo, ni para estimar si la población consume dietas adecuadas o inadecuadas ⁴. Es necesario realizar múltiples recuerdos de 24 horas para poder valorar la variación intra e inter- personal ⁴. Así mismo, la precisión de este método depende de diversos factores relacionados con el conocimiento, la memoria y la situación en la que tiene lugar la entrevista ⁴.

Registro de alimentos

Esta herramienta recoge toda la información sobre el tipo y cantidades de alimentos y bebidas consumidas ⁴. Éstas pueden ser medidas utilizando una báscula o medidas caseras (cucharadas, vasos, etc.) o estimadas en comparación con fotos o modelos ⁴. Pueden realizarse registros durante uno o varios días; en este último caso suelen ser días consecutivos, y no prolongarse más de 3 o 4 días, ya que disminuyen las ingestas registradas debido a la fatiga del anotador ⁶⁶⁷. Se deben realizar los registros cuando tiene lugar la ingesta ⁴, y los encuestados deben ser entrenados previamente en la adecuada cumplimentación de los registros para garantizar que se recogen todos los detalles necesarios, incluyendo el nombre del alimento (si es posible el nombre de la marca), el método de preparación, recetas y tamaño de las porciones ⁴. Además, el investigador debe revisar los registros para clarificarlos y comprobar que ningún alimento ha sido olvidado ⁴.

Entre las ventajas destaca la capacidad de este método para proporcionar información cuantitativa con precisión evitando la omisión de alimentos consumidos⁶⁶⁸. Además, las cantidades y tipos de alimentos están descritos de forma más precisa, y pueden ser registradas por personas distintas del sujeto de interés, lo que resulta útil en el caso de niños⁴.

Una de las desventajas es que la persona que cumplimenta el cuestionario debe estar motivada, y saber leer y escribir, además es imprescindible su colaboración lo que puede limitar su uso en algunos grupos poblacionales, como personas con bajo nivel socioeconómico o bajo de alfabetización, inmigrantes recientes, niños y algunos grupos de mayores⁴, por tanto los requerimientos para la cooperación del individuo pueden limitar la generalización de los resultados obtenidos a una población más amplia que la muestra estudiada⁴. Por otro lado, conforme aumenta el número de días de registro disminuye la calidad del método, ya que se incrementa el número de registros incompletos⁴, y además, registrar los alimentos conforme se van consumiendo puede afectar el tipo de alimento elegido y a las cantidades consumidas⁶⁶⁹; el grado de conocimiento requerido para completar un registro de alimentos así como el grado de exigencia de la tarea puede alterar el comportamiento dietético que se está intentado medir⁶⁷⁰.

Historia dietética

En el sentido más general, una historia dietética es cualquier valoración dietética que le pide al encuestado que registre su dieta pasada⁴, pero el término se suele reservar para aquellos métodos diseñados para valorar bastantes detalles acerca de las características de los alimentos consumidos habitualmente a medio/largo plazo, y más allá de la frecuencia y cantidad del alimento consumido⁴, por ejemplo las formas de preparación^{671,672}. De hecho, la de Burke incluye una entrevista detallada sobre el patrón de consumo habitual, un listado de alimentos para el que se recoge su frecuencia y cantidad consumida, y un registro de alimentos de tres días^{671,672}.

Una de las ventajas de este instrumento es el nivel de detalle en la valoración de la ingesta, lo cual resulta útil para caracterizar la ingesta de nutrientes y la exposición a otras sustancias que puedan estar presentes en los alimentos⁴.

Por otro lado, el encuestado tiene que realizar una gran cantidad de valoraciones en diferentes aspectos, lo que en ocasiones dificulta la recogida de la información, por lo que algunos autores consideran que las ingestas de nutrientes estimadas con este método han de ser consideradas ingestas relativas en lugar de absolutas⁴. Cabe destacar que la historia dietética comparte todas estas limitaciones con el CFCA⁴. Además, la validez de la historia dietética es difícil de valorar debido a la falta de conocimiento independiente de la ingesta habitual a largo plazo del individuo⁴.

Patrones dietéticos y clústeres

Con el objeto de prevenir problemas de salud, se han ido desarrollado recomendaciones dietéticas en términos de alimentos y frecuencias en vez de nutrientes y cantidades absolutas^{565,673}. Igualmente se han diseñado varios índices de calidad dietética para medir la adherencia a estas guías, sin embargo la mayoría se basan en las recomendaciones para adultos, por lo que pocos son adecuados para niños y adolescentes, y muy pocos se basan únicamente en datos sobre la adherencia a las recomendaciones dietéticas, ya que los hábitos dietéticos están ligados a patrones de estilo de vida, lo que suma complejidad a la evaluación de la calidad de la dieta^{674,675}. Aunque muchos estudios han valorado el impacto de determinados nutrientes o variables de actividad física y sedentarismo en la salud, estos no reflejan su efecto acumulativo en el estado de salud⁶⁷⁶

Los estudios de consumo de alimentos tradicionalmente se han centrado en alimentos o nutrientes individuales. Sin embargo, debido al hecho de que la dieta es multidimensional y compleja, en los últimos años se han desarrollado otros enfoques y la investigación se ha orientado hacia los que se centran en los patrones dietéticos^{677,678}.

El estudio de los patrones dietéticos se perfila como el mejor método de valoración del comportamiento alimentario, presentando diversas ventajas sobre otros métodos que examinan la ingesta de alimentos o nutrientes concretos de forma individual, ya que reconoce que los alimentos se consumen combinados, permitiendo valorar la alimentación en su conjunto, teniendo en cuenta el efecto de las interacciones o asociaciones entre alimentos y nutrientes consumidos^{677,679}.

Además, esta metodología puede dar una mayor perspectiva de los comportamientos dietéticos de las poblaciones estudiadas⁶⁷⁷ y parece ser útil (su uso se está incrementando) para identificar patrones específicos y evaluar su asociación (como factores de exposición) con resultados de salud como enfermedades crónicas^{680,681,682}, incluyendo la obesidad^{683,684}.

Considerar la dieta en su conjunto es de gran relevancia para describir grupos con mayor riesgo para desarrollar obesidad y sus complicaciones, ya que el conjunto de la dieta parece ser un determinante más importante de la ganancia de peso que sus componentes dietéticos de forma aislada^{567,677,680}. Además, comer menos de un tipo de alimentos suele implicar comer más de otro, pero esto puede ser diferente para cada individuo⁶⁸⁵.

Los métodos más utilizados para la evaluación de patrones dietéticos son el análisis de componentes principales (PCA), y el análisis de conglomerados (clústeres). Ambos métodos (PCA y análisis de clústeres) han sido comparados por diversos autores, encontrando patrones similares asociados a ECV^{682,686}. También se han descrito asociaciones entre patrones dietéticos derivados del análisis de conglomerados y otras enfermedades crónicas en adultos⁶⁸⁷.

En comparación con el estudio de los alimentos y nutrientes de forma individual, el PCA proporciona una imagen más útil de la dieta en relación con los resultados de salud⁶⁸⁸. El PCA es un método que genera nuevas variables (componentes principales) que son combinaciones lineales independientes de variables con varianza máxima, es decir, tienen en cuenta la mayor variación en la dieta entre los individuos, sin embargo, no se referencian en base a grupos de

sujetos identificables. Una de las principales preocupaciones sobre el uso de PCA para describir patrones dietéticos es la influencia de las decisiones subjetivas tomadas durante el análisis, por ejemplo, el número de factores que se extraerán, el método de rotación, el etiquetado de los componentes, etc. ^{689,690}.

Por otro lado, el análisis de clústeres brinda un buen enfoque para el estudio de los patrones dietéticos, ya que de él se derivan grupos no solapados que reflejan patrones dietéticos relativamente homogéneos, en referencia a sujetos identificables ⁶⁹¹. La principal ventaja del análisis de clústeres es la posibilidad de identificación de la pertenencia de cada sujeto a su grupo (clúster) lo que permite una posterior caracterización del grupo más allá de las variables alimentarias utilizadas para su construcción. Por otro lado, este método se ve limitado por la falta de un indicador continuo que cuantifique el grado en que los datos dietéticos de los individuos reflejan los patrones dietéticos descritos. Los patrones dietéticos generados derivados de este método pueden proporcionar una mejor comprensión de la dieta de las poblaciones, y facilitar la identificación de grupos con características específicas.

En este sentido, el estudio de patrones dietéticos a través del análisis de clústeres resulta útil para explicar los efectos acumulativos e interactivos de la ingesta de nutrientes y alimentos ⁸², así como su impacto sobre la composición corporal y otros marcadores relacionados con la obesidad ^{82,684}. Diversos estudios han aplicado este método explorando las asociaciones de los patrones dietéticos resultantes con el IMC en niños y adolescentes ⁴², sin embargo la información es muy limitada en los jóvenes españoles.

Debido a que el estudio del efecto del consumo de nutrientes en la obesidad está lleno de limitaciones metodológicas, el análisis del consumo de alimentos y grupos de alimentos ha tomado gran relevancia en las últimas décadas ¹⁴², y en especial el estudio de los patrones dietéticos en los últimos años ⁶⁹². Los patrones dietéticos, explorados a través de técnicas estadísticas como el análisis de conglomerados o de componentes principales, permiten obtener valoraciones globales de la calidad de la dieta, más fáciles de entender y con mayor aplicabilidad en el campo de las recomendaciones dietéticas ^{693,694}.

Existen dos estudios importantes sobre patrones dietéticos en población española joven: ANIBES ^{39,575} y enKID ^{568,695}. Ambos son estudios poblacionales basados en procedimientos de muestreo censal o en colegios, que realizaron el análisis estadístico por componentes principales (PCA) incluyendo variables dietéticas y también no dietéticas en su estudio. Ninguno de estos estudios incluyó el estudio de variables de composición corporal distintas al IMC. Tampoco son frecuentes los estudios de tipo caso control que estudien a través del análisis de clústeres dietéticos grupos de población joven con diagnóstico de obesidad y/o sobrepeso.

Por otro lado, las asociaciones entre indicadores de obesidad y patrones dietéticos son frecuentemente inconsistentes en los estudios observacionales ⁶⁹⁶, así como su relación con otros factores relacionados con el estilo de vida, como el sedentarismo o la actividad física. Estos factores se han visto agrupados de diferentes maneras, con efecto sinérgico o antagónico en relación a su asociación con la obesidad ^{39,42,562}, de forma que comportamientos no saludables pueden ser compensados por otros saludables y viceversa.

En este sentido, en muchas poblaciones se han observado diferentes patrones específicos para cada edad y género ⁶¹. En relación a la obesidad es importante tener en cuenta estas diferencias de género y edad, ya que durante el periodo peripuberal existe un agudo incremento de la masa grasa corporal y del riesgo de persistencia de obesidad en la etapa adulta ⁴⁸, y en este sentido, la obesidad, los patrones dietéticos y el género pueden influenciarse mutuamente de diversas formas.

La caracterización de los patrones dietéticos existentes en individuos identificables permite estudiar su relación con diferentes biomarcadores y parámetros de composición corporal, lo que podría ayudar a comprender el impacto de la dieta en estos, así como su papel en los mecanismos implicados en la obesidad en los jóvenes españoles. De esta forma se permiten identificar sujetos en mayor riesgo y diseñar intervenciones más eficaces de tratamiento y prevención de la obesidad y sus consecuencias.

Patrones y hábitos dietéticos en España

Los patrones dietéticos españoles actuales han evolucionado a partir de la dieta mediterránea presente anteriormente de forma tradicional, y que se considera un modelo de alimentación saludable. En función de la región mediterránea concreta que se estudie podemos encontrar diferencias según la disponibilidad de alimentos de la zona (dependiendo del clima, la cercanía a mares y ríos, la posibilidad de cultivo y ganadería, y la flora y fauna locales), y ciertos matices socio-culturales. Es así como podríamos especificar por regiones y hablar también de dieta atlántica en la zona norte de España.

Dieta Mediterránea

La dieta mediterránea fue declarada Patrimonio Cultural Inmaterial de la Humanidad por la UNESCO, está considerada un prototipo de dieta saludable, aunque en realidad reúne las características de las distintas dietas mediterráneas agrupadas por una filosofía de vida afín y propia de sus gentes.

En los años 50, científicos norteamericanos destacaron el interés epidemiológico-nutricional que tenía el sistema de alimentación de los países que rodeaban el mar Mediterráneo. Entonces estas poblaciones no destacaban por su bonanza económica, sino que se basaban en la subsistencia con medios agrarios, con escaso desarrollo de industria y red de comunicaciones. El concepto mediterráneo de producción y consumo de alimentos cuenta con unas características antropológicas y culturales con una tradición milenaria, siendo una valiosa herencia cultural que representa mucho más que una simple pauta nutricional, rica y saludable; es un estilo de vida equilibrado que recoge recetas, formas de cocinar, celebraciones, costumbres, productos típicos y actividades humanas diversas.

Entre las propiedades saludables de este patrón alimentario destacan el tipo de grasa que lo caracteriza (aceite de oliva, pescado y frutos secos), las proporciones en los nutrientes principales que guardan sus recetas (cereales y vegetales como base de los platos y carnes o similares como “guarnición”) y su riqueza en micronutrientes (gracias a la utilización de verduras de temporada, hierbas aromáticas y condimentos). Además, la alimentación saludable que proporciona la dieta mediterránea es perfectamente compatible con el placer de degustar sabrosos platos⁶⁹⁷⁻⁷⁰⁰. Las características principales de la dieta mediterránea se resumen a continuación:

- 1) Uso del aceite de oliva como principal grasa a añadir. Es rico en vitamina E, betacarotenos y ácidos grasos monoinsaturados, que le confieren propiedades cardioprotectoras.
- 2) Abundante consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, setas y frutos secos). Verduras, hortalizas y frutas son la principal fuente de vitaminas, minerales y fibra y también aportan agua. Es fundamental consumir 5 raciones de fruta y verdura a diario. Gracias a su elevado contenido en antioxidantes y fibra pueden contribuir a prevenir algunas enfermedades (cardiovasculares y algunos tipos de cáncer).
- 3) Consumo diario de pan y otros alimentos procedentes de cereales, especialmente los integrales (arroz, pasta, etc.). Por su alto contenido en carbohidratos aportan una parte importante de la energía necesaria para las actividades diarias.

- 4) Uso principal y preferente de alimentos poco procesados, frescos y de temporada. Los productos de temporada (frutas y verduras especialmente), permiten aprovechar un aporte óptimo de nutrientes y un mayor disfrute de su aroma y sabor.
- 5) Consumo diario de lácteos (principalmente yogurt y queso). Son excelentes fuentes de proteínas de alto valor biológico, minerales (calcio, fósforo, etc.) y vitaminas. El consumo de leches fermentadas se asocia a beneficios para la salud debido al aporte de microorganismos vivos capaces de mejorar el equilibrio del ecosistema intestinal (como probióticos).
- 6) Consumo moderado de carne roja y procesada, preferentemente magras, en cantidades pequeñas como parte de guisos, bocadillos, y otras recetas a base de verduras y cereales, ya que el exceso de grasas animales en la dieta no es saludable.
- 7) Abundante consumo de pescado, y moderado de huevos. Pescado azul como mínimo una o dos veces a la semana, ya que a sus grasas se les atribuyen propiedades protectoras frente ECV. Los huevos contienen proteínas de muy buena calidad, grasas y muchas vitaminas y minerales que los convierten en un alimento muy nutritivo: se ha aconsejado un consumo de tres o cuatro huevos a la semana como una buena alternativa a la carne y al pescado.
- 8) La fruta fresca como postre habitual, siendo ocasional el consumo de dulces y pasteles. Las frutas son alimentos muy nutritivos que aportan color y sabor a la alimentación diaria y una buena alternativa como almuerzo y merienda.
- 9) El agua es la bebida por excelencia en el mediterráneo. El vino debe tomarse con moderación y durante las comidas.
- 10) Realización diaria de actividad física adaptada a nuestras capacidades.

Dieta atlántica

La dieta atlántica tradicional se caracteriza por la abundancia de alimentos de temporada, locales, frescos y mínimamente procesados, así como de alimentos de origen vegetal (frutas, vegetales, patatas, pan y cereales, nueces, castañas, leguminosas, algas), pescados, moluscos y crustáceos (principalmente de mar, pero también de río), y un consumo moderado de lácteos, carne (principalmente de cerdo, ternera y caza), huevos y postres (compuestos principalmente de harina, huevos y frutos secos). Además, el uso frecuente de aceite de oliva para aderezar y cocinar, y de técnicas culinarias como la cocción, la plancha, el horno o guiso. Nutricionalmente destaca su abundancia en hidratos de carbono complejos, fibra, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, monoinsaturados (oleico), ácido linoleico conjugado (CLA), componentes funcionales y bioactivos, un aporte completo de vitaminas y minerales, y variedad de proteínas animales y vegetales con un buen perfil de aminoácidos.

La incorporación de una gran variedad de alimentos a la dieta de forma diaria y semanal, junto a unas adecuadas cantidades de los mismos, tipo de preparación culinaria, y cierto atractivo gastronómico, permite construir una dieta saludable. En este contexto, el modelo de la pirámide atlántica de los alimentos (que incluye recomendaciones sobre la frecuencia y número de raciones de consumo de los diferentes grupos), es una buena herramienta para conseguir el aporte adecuado de proteínas, grasas, hidratos de carbono, minerales, vitaminas, agua, energía y componentes bioactivos o funcionales.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

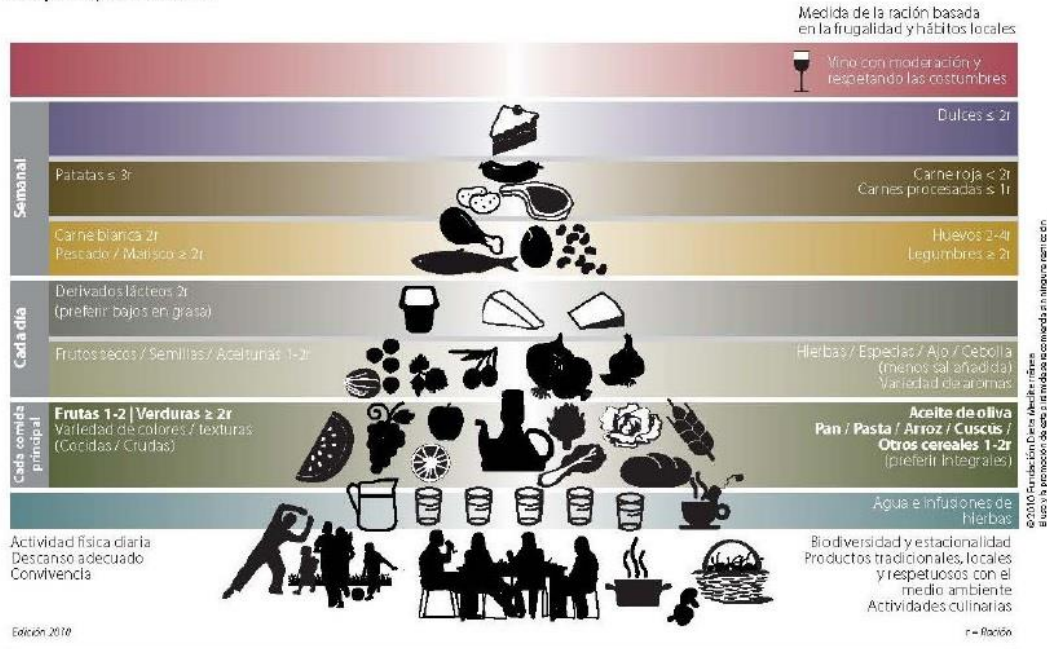


Figura 16. Pirámide de la Dieta mediterránea. Fundación Dieta Mediterránea, página web, 2019 ¹⁶.



Figura 17. Pirámide de la dieta atlántica: saludable, funcional y bioactiva. Fundación Dieta Atlántica, Universidad de Santiago de Compostela, 2009 ¹⁷.

Cambios recientes y dieta actual

En las últimas décadas, y paralelamente al desarrollo socioeconómico, en España ha tenido lugar una “transición nutricional” con cambios en aspectos cualitativos y cuantitativos de la alimentación, relacionados con factores económicos, sociales, demográficos y de salud.

El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) muestra que la alimentación tradicional se ha visto desplazada por otra considerada de prestigio, simbólica, gastronómica, hedónica, pero no necesariamente de buena calidad nutricional. La dieta actual española se caracteriza por una mayor densidad energética, debido a una mayor presencia de azúcar añadido y grasas (principalmente de origen animal) y a una menor de carbohidratos complejos y de fibra. Esto se debe a la disminución del consumo de productos frescos, pan, patatas y leguminosas, y al aumento de alimentos de origen animal, manufacturados (sólidos y bebidas), y fuera de casa ^{37,134,701-703}.

Los cambios en el estilo de vida, que dedican menos tiempo a la compra y preparación de las comidas, encuentran en el mercado actual una alta variedad y disponibilidad de alimentos, incluyendo el grupo de precocinados y procesados de fácil preparación y rápido consumo, caracterizados en general por una alta densidad energética, ricos en grasas saturadas y azúcares simples, al igual que aquellos que se recomiendan limitar y que clásicamente se han mostrado en la cima de la clásica pirámide de alimentos: azúcares, snacks dulces y salados, embutidos, grasas, bebidas azucaradas. El consumo de estos productos manufacturados, de gran palatabilidad y muy baja calidad nutricional, ha presentado un incremento notable en nuestra población, aunque siempre se ha recomendado un consumo opcional y ocasional de debido a que favorecen el riesgo de obesidad y sus comorbilidades ^{38,704}.

Por ejemplo, la dieta atlántica original responde a un patrón tradicional y saludable, como evidencia el hecho de que Galicia sea una de las comunidades autónomas españolas con mayor índice de longevidad ¹⁷. Sin embargo los perfiles nutricionales en Galicia han cambiado, observándose diferentes proporciones en el consumo de macronutrientes sobre el total energético desde el año 1965 hasta 1999: las grasas aumentaron del 25.9% al 47%, las proteínas del 12% al 14%, y los hidratos de carbono descendieron del 58,7% al 39%, observándose a su vez un descenso muy marcado del consumo de patatas y pan (de 874 g a 150 g) y aumentando el consumo de proteínas y grasas animales ¹³⁴. En 1986 el estado nutricional y los hábitos alimentarios de la población de Galicia mostraban características alineadas con las nacionales, según el perfil nutricional de los países desarrollados ⁷⁰⁵.

Los patrones alimentarios tradicionales (basados en la dieta mediterránea, y mediterránea-atlántica caracterizadas por un consumo relativamente alto de vegetales, aceites vegetales y pescado) están desapareciendo, especialmente en poblaciones jóvenes, y las tendencias muestran una modificación hacia los patrones típicos del noreste de Europa ⁷⁰⁶. Con respecto a otros países europeos, la ingesta de grasa es especialmente elevada en los niños españoles (sobrepasando el 40% de la ingesta energética), aunque el consumo de bebidas azucaradas en los países del sur aún es menor que la media europea ⁷⁰⁶. Además, en relación a la obesidad, en el caso de los adolescentes se ha observado especialmente un elevado consumo de bebidas azucaradas, la

ausencia del desayuno y una baja frecuencia temporal de ingesta; tendencias en aparente aumento ¹⁷⁴. En general, los patrones alimentarios de la población europea se caracterizan principalmente por una ingesta de grasa elevada y un bajo consumo de frutas, verduras, y cereales integrales (lo cual implica un bajo consumo de fibra) ⁷⁰⁶. Por tanto, la actual sinergia de la elevada densidad energética con el bajo poder saciante resulta en un patrón dietético obesogénico.

La elección de la dieta corresponde a la disponibilidad de alimentos, a las tradiciones, costumbres, tabúes religiosos, a las características geográficas y disponibilidad económica y a la educación nutricional recibida por parte de la familia y sociedad. Actualmente la alimentación incluye un valor como gratificación emocional. El acto de la ingesta se asocia con estados anímicos positivos y se utiliza (incluso en ausencia de apetito y consciencia, y contra nuestra salud) para compensar estados negativos o para reforzar ciertas conductas, -incluyendo los premios de los padres hacia sus hijos ⁷⁰¹.

Las elecciones alimentarias anteriores influyen sobre las posteriores, por lo que es muy importante que desde el inicio de la vida sean las más saludables ¹³⁴. A medida que los niños crecen, su entorno social se amplía, y la influencia de los padres sobre las elecciones dietéticas se debilita mientras aumenta la de los iguales, al aumentar el número de comidas realizadas fuera de casa, y el número de sus decisiones. Los hábitos dietéticos se inician a partir de los tres o cuatro años y se establecen a partir de los once, con una tendencia a consolidarse a lo largo de toda la vida ⁷⁰¹. Por eso la infancia es un periodo crucial para actuar sobre la conducta alimentaria, a través de una buena educación nutricional que consiga que las elecciones sean las adecuadas, ya que las costumbres adquiridas en esta etapa van a ser determinantes del estado de salud del futuro adulto ^{701,707}.

Los hábitos alimentarios se transmiten a través de la familia, por lo que los niños aprenden de generaciones anteriores en un entorno socio-cultural diferente. Numerosos estudios muestran evidencia de similares estilos de vida entre padres e hijos. En familias con hábitos alimentarios deficientes, la relación entre la ingesta de grasa y el IMC de los padres con la obesidad de los hijos puede ser un indicador de la influencia familiar en el estado nutricional del niño, destacando significativamente la asociación entre la obesidad materna y el mayor consumo de grasa por los hijos. Estas similitudes familiares en los hábitos alimentarios pueden explicar parcialmente modelos familiares y tendencias de obesidad que persisten en un 30-60% de los adultos ⁷⁰⁸.

La alimentación de los menores preocupa a los mayores, por lo que los niños aprenden a manejarla como arma para manifestar sus conflictos y demostrar su autonomía y poder sobre los adultos. Enseñar buenos hábitos alimentarios requiere paciencia, tranquilidad y respeto hacia los gustos personales. Los niños están predispuestos fisiológicamente a preferir alimentos densos en energía, azucarados y salados, y a rechazar nuevos alimentos; cuanto antes descubran nuevos alimentos, antes querrán probarlos. Su aceptación aumenta haciendo las comidas atractivas en cuanto al cocinado y presentación, ofreciendo el alimento varias veces y por imitación, en un entorno social positivo ^{707,709,710}.

La comida en el comedor escolar se convierte para muchos niños (especialmente para aquellos procedentes de familias con un bajo nivel económico) en un suplemento nutricional de

calidad, que puede paliar o compensar parcialmente la dieta menos saludable del hogar ⁷¹¹. Los comedores escolares se han integrado en la vida y organización de los centros educativos, han ido mejorando en soporte legislativo, calidad nutricional de los menús y educación para la salud, y actualmente desempeñan una destacada función social y formativa ⁷¹¹. El comedor escolar debe utilizarse para la educación alimentaria, fomentando el conocimiento de los alimentos, sus aspectos gastronómicos y el gusto por las recetas tradicionales de la zona. Deberá controlar el volumen o tamaño de las raciones, sus ingredientes, y que el tiempo sea suficiente para disfrutar de la comida. El menú ha de ser único para todos los comensales a excepción de las adaptaciones dietéticas para requerimientos individuales especiales (p.e. intolerancias o alergias), ofreciendo alimentos en cantidad y calidad suficientes para satisfacer las necesidades nutricionales de los comensales, teniendo en cuenta su etapa de crecimiento y desarrollo. La oferta alimentaria de las máquinas expendedoras y locales de adquisición de alimentos situados en el interior de los centros educativos debe ser coherente con las recomendaciones nutricionales para la población en edad escolar, para facilitar los buenos hábitos alimentarios y favorecer un entorno alimentario saludable en los centros escolares ⁷¹².

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Antecedentes y justificación

Las enfermedades crónicas relacionadas con la dieta y la obesidad, entre las que destacan por su frecuencia las ECV, representan la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Es durante la infancia y la adolescencia cuando se establecen y asientan los hábitos alimentarios, ligados a factores de riesgo de futuras enfermedades cardio-metabólicas. La aparición de obesidad es cada vez más temprana, y su elevada prevalencia en niños y adolescentes prevé futuras elevadas cifras de morbi-mortalidad y carga sanitaria en España.

El grupo GENUD (*Growth, Exercise, Nutrition and Development*) desarrolla varias de sus líneas de investigación en el estudio de la obesidad infantil mediante distintos métodos que incluyen el estudio de la dieta y los patrones alimentarios, así como diversos biomarcadores de obesidad, y situación cardiometabólica. El proyecto GENOBX (“Asociación entre biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular y variantes génicas en niños obesos”) ha servido de marco a la presente tesis doctoral.

Diversos indicadores de estrés oxidativo, inflamación y obesidad pueden orientar sobre el estado de salud de los niños y adolescentes. Actualmente no hay muchos estudios en población pediátrica que valoren la relación entre la dieta y estos indicadores. El estudio de los patrones dietéticos parece una buena estrategia para poder valorar, de manera específica y global, si las asociaciones conocidas en población adulta están presentes desde la infancia, por lo que se parte de la hipótesis de que el patrón dietético influye en los diversos biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación que caracterizan la obesidad en los niños y adolescentes españoles.

Dado que la dieta es un factor de riesgo modificable, la valoración de sus relaciones con los indicadores de salud en las poblaciones infanto-juveniles con sobrecarga ponderal puede ayudar al desarrollo de estrategias de prevención para reducir la probabilidad del desarrollo de enfermedades en la edad adulta.

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar las posibles asociaciones entre la dieta, la obesidad y distintos biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, y daño endotelial, presentes en los niños y adolescentes españoles.

Objetivos específicos

1. Identificar los patrones de consumo de alimentos en niños y adolescentes españoles.
2. Estudiar las asociaciones entre .la obesidad y los patrones dietéticos de niños y adolescentes españoles
3. Describir las asociaciones entre los patrones dietéticos de niños y adolescentes españoles y diversos biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial.
4. Evaluar si la presencia de obesidad afecta a la relación entre los patrones dietéticos y los diversos biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en niños y adolescentes españoles.

METODOLOGÍA

Diseño experimental

Se trata de un estudio observacional, de tipo caso-control (obesidad/sobrepeso presente o no), multicéntrico, con un total de 674 niños de entre 5 y 16 años de edad, procedentes de los respectivos Servicios de Atención Primaria correspondientes al área de los tres hospitales españoles que realizaron el reclutamiento (Hospital Universitario “Reina Sofía” de Córdoba; Hospital Universitario de Santiago de Compostela; Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza), entre los años 2006 y 2014.

Los criterios de inclusión fueron:

- *Grupo de casos*: IMC \geq punto de corte correspondiente a 25 kg/m² según criterios de la IOTF ^{5,68}.
- *Grupo de controles*: IMC <25 kg/m² según criterios de la IOTF ^{5,68}.
- Etnia caucásica
- Edad entre 5 y 16 años.
- Ausencia de enfermedad o tratamiento relacionada con el estado nutricional u obesidad endógena.

Los criterios de exclusión fueron:

- Edad <5 años o \geq 17 años.
- Etnia no caucásica.
- Bajo peso o desnutrición en el momento del estudio (según criterios de Cole ⁶⁸).
- Pérdida significativa de peso en los últimos dos meses.
- Peso al nacer < 1500 g.
- No poder cumplir los procedimientos del estudio.
- Participar en otro proyecto de investigación o haber participado en los últimos tres meses.
- Haber realizado actividad física superior a 2 horas en las 24 horas previas a la obtención de muestras.
- Estar sometidos a tratamiento dietético o de estilos de vida en los últimos tres meses.
- Presentar proceso infeccioso activo o enfermedad inflamatoria crónica en curso o en los últimos 3 meses.
- Presentar dislipemia familiar monogénica.
- Presentar enfermedades congénitas y síndromes mal formativos.
- Presentar diabetes u otra enfermedad endocrinológica.
- Presentar enfermedades crónicas hepáticas, renales, cardíacas, digestivas, respiratorias, neurológicas.
- Toma continuada de fármacos: hipoglucemiantes orales o insulina; hipolipemiantes y coadyuvantes; antihipertensivos o antiarrítmicos; antiinflamatorios y fármacos relacionados (incluidos AINEs, corticoides y broncodilatadores); antibióticos, antifúngicos y antivirales; ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos; tratamientos hormonales o anticonceptivos.

La población estudiada en el presente trabajo corresponde a la del proyecto GENOBOX (“Asociación entre biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, riesgo cardiovascular y variantes génicas en niños obesos”). Este proyecto fue subvencionado entre los años 2011 y 2014 por el Ministerio Español de Ciencia e Innovación, y el Instituto de Salud Carlos III, con los números de expediente PI11/01425, PI11/02042, PI11/02059.

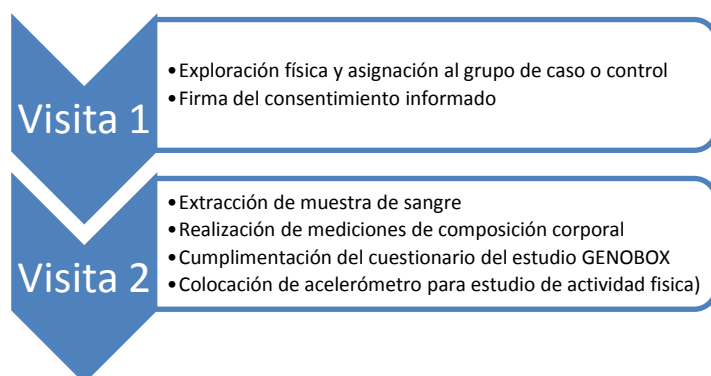


Figura 18. Resumen del protocolo del estudio.

Tras un encuentro inicial con los niños y adolescentes que acudieron voluntariamente remitidos desde los centros sanitarios de Atención Primaria de la misma área de salud que los hospitales de referencia, los que cumplieron los criterios de inclusión fueron invitados a participar. Estos sujetos acudieron bien para tratar su sobrecarga ponderal, bien para descartar alguna patología (se incluyeron una vez confirmada su ausencia), o bien de forma voluntaria para participar en el estudio. Se informó sobre el propósito y los procedimientos del estudio a los niños y a los padres o tutores de los niños, previamente a la firma del consentimiento informado (por parte de tutores y participantes mayores de 12 años de edad). La pertenencia a los brazos de caso o control, se determinó al clasificar a los participantes según las referencias de la *IOTF*⁵ y las tablas nacionales de referencia⁷¹³ para su IMC en normopeso, sobrepeso u obesidad.

Una vez firmado el consentimiento informado se procedió a la realización de historia clínica, extracción de muestra de sangre para su estudio, valoración de composición corporal, valoración de actividad física (acelerometría), y recogida de datos (incluyendo frecuencia de consumo de alimentos), en el cuestionario previamente diseñado según el mismo protocolo acordado previamente entre los diferentes centros. La historia clínica y la exploración física fue realizada por los facultativos implicados en el estudio, la valoración de composición corporal y de estilos de vida por las dietistas-nutricionistas, y la extracción de sangre por enfermeras entrenadas.

Para el estudio que nos ocupa se incluyeron de forma inicial a todos los individuos que realizaron el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA): 793 sujetos con edades comprendidas entre los 5 y los 16,9 años. Al realizar el tratamiento estadístico del CFCA, en las fases de depuración de datos (*outliers*, etc.) se eliminaron algunos participantes, quedando finalmente 764 sujetos incluidos en el estudio final: 178 (26,4%) clasificados con normopeso, 165 (24,5%) con sobrepeso, y 331 (49,1%) con obesidad. Para ver más detalles consultar el apartado correspondiente.

Cumplimiento de normas éticas

Este trabajo cumplió con las normas éticas relativas a la realización de trabajos de investigación vigentes en el momento de su diseño. En todo momento se aplicaron los principios éticos relativos a la investigación médica con seres humanos, formulados en la Declaración de Helsinki de 1964 (y sus posteriores revisiones publicadas por la Asociación Médica Mundial), los recogidos en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre los derechos humanos, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal, y la prevención de riesgos laborales.

Este estudio fue aprobado por las Direcciones Médicas y los Comités Éticos de Investigación de referencia de los hospitales implicados. En concreto en Aragón (CCAA del hospital coordinador) por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), considerando que cumplió los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica, así como por la Dirección Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa y del Área de Salud correspondiente.

Padres y niños fueron debidamente informados, tanto de las exploraciones que iban a ser realizadas como de sus objetivos y resultados. A todos se les presentó el proyecto verbalmente de forma detallada, se les dio una hoja de información relativa al estudio y se les ofreció participar en el mismo. Una vez aceptada su participación, se pidió la conformidad previa por escrito, por parte de cada participante ≥ 12 años y siempre de su padre/madre o tutor/a. Se adjuntan como anexos los modelos de las hojas informativas y de los consentimientos informados utilizados.

Factores sociodemográficos

Para el análisis de los factores socio-demográficos se recogieron datos sobre la edad, el género, la educación de la madre, y el centro de origen (hospital de referencia de la residencia habitual).

Edad. Se calculó a partir de la fecha de nacimiento del paciente y la fecha del momento de realización del estudio, obteniendo un formato que incluía una cifra decimal. Para ello se utilizó el programa Excel®. Se recogió la población con edades comprendidas entre los 5 y los 16,9 años, por considerarse población escolar y pediátrica a nivel clínico práctico, con los condicionantes epidemiológicos y alimentarios que acompañan

Grupo de edad. Se establecieron dos categorías para la edad: de 5 y 11,9 años, y de 12 a 16,9 años. Éstas se establecieron en base a las posibles diferencias de conducta alimentaria debidas principalmente al desarrollo cognitivo y psico-social en los diferentes tipos de ambiente escolar.

Género. Varón o mujer.

Educación materna. Se utilizó la Clasificación Internacional Normalizada de la Educación (ISCED) ⁷¹⁴, registrando el mayor nivel educativo alcanzado por la madre. En comparación con otros indicadores socioeconómicos, el nivel educativo de la madre es la que presenta la asociación más fuerte con factores no saludables, como la adiposidad, tanto en niños como en adolescentes ⁷¹⁵. Se crearon tres niveles de educación (bajo, medio, alto) de los seis niveles del cuestionario: niveles ISCED 1, 2 o 3 para el nivel educativo bajo; niveles 4 o 5 para el medio; y niveles 6 o 7 para el alto. También se incluyó la posibilidad de respuesta “no sabe / no contesta”.

1. Sin estudios
2. No sabe leer o escribir
3. Estudios de 1º Grado (estudios primarios, EGB hasta 5º)
4. Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
5. Estudios de 2º Grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría industrial, COU)
6. Estudios de 3º Grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
7. Estudios de 3º Grado, segundo y tercer ciclo (ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Máster)
8. NS/NC

Maduración sexual

Estadio puberal. La pubertad es la fase del desarrollo en la cual se adquiere la madurez sexual, presentando cambios físicos y hormonales, así como conductuales y psicológicos. En la evaluación del desarrollo puberal se emplearon los estadios de Tanner ⁷¹⁶, definiendo las características sexuales externas primarias y secundarias, tales como el tamaño de las mamas o el volumen testicular (orquidiometría), el vello púbico y el axilar. En cada centro, un médico designado para tal propósito realizó un breve examen físico para determinar en cuál de los cinco estadios se encontraba el participante. Con estos datos, se dividió la población de estudio en dos grupos o categorías:

- Prepúberes: estadio de Tanner I.
- Púberes: estadios de Tanner II, III, IV o V.

Actividad física

La información sobre actividad física (AF) fue obtenida mediante un cuestionario que fue cumplimentado por los padres con las siguientes preguntas: 1) “¿Su hijo/a es miembro de algún club deportivo?”. A lo que los padres debían de responder “sí” o “no”. 2) “Si realiza algún deporte más de una hora a la semana, especificar cuál”. Esta última pregunta fue dicotomizada para construir una nueva variable en base a las dos preguntas descritas: “práctica deportiva”.

Aquellos niños que practicaban un deporte y/o eran miembros de un club deportivo fueron categorizados como activos en la práctica deportiva activa, y el resto como no activos en la práctica deportiva.

Composición corporal

Dietistas-nutricionistas entrenados realizaron las diferentes mediciones de composición corporal en cada hospital a los niños descalzos y en ropa interior, en presencia de sus padres/tutores. Los parámetros valorados en este estudio se determinaron utilizando técnicas antropométricas y de impedancia bio-eléctrica (BIA), tal como se detalla a continuación.

Antropometría

Todas las mediciones se realizaron según procedimientos estandarizados según la Asociación Internacional para el estudio de la Cine-Antropometría (ISAK) ⁷¹⁷, y criterios internacionales para niños y adolescentes ⁷¹⁸⁻⁷²¹. Se determinaron el peso corporal (kg), la estatura (cm), los perímetros de cintura y cadera (cm), los pliegues de bíceps, tríceps, abdominal y subescapular (mm). Para todas las mediciones directas, se tomaron dos medidas consecutivas, y el valor medio de ambas fue considerado como valor definitivo.

Peso. Para la determinación de este parámetro se utilizó la báscula electrónica Tanita® BC 420 SMA, con una precisión de 100 gramos, expresando el valor obtenido en kilos (kg), con una cifra decimal. Para la medición el niño permaneció de pie encima de la báscula sin otro punto de apoyo ⁷²².

Peso Z-score. Se calculó la puntuación Z del peso, acorde con edad y género, para determinar el múltiplo o fracción de desviación estándar que un individuo se separa de la media según la fórmula:

$$Z = \frac{\text{peso} - \text{peso}_{50}}{DS}$$

donde, Z representa la “*score standard deviation*”; peso_{50} la media del peso para la edad y el género correspondiente al sujeto de estudio, y DS la desviación típica o estándar. Para el cálculo de esta variable se emplearon como referencia las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988 ⁷². Se hizo referencia a dicho estudio por recomendaciones de la “*Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil*” (GPCOI) ⁷⁵. El valor obtenido se expresó en desviaciones estándar.

Estatura. Se utilizó un estadiómetro (Seca® modelo 225), con una precisión de 0,1 cm. La técnica requiere colocar al sujeto de estudio de pie, descalzo, con la cabeza colocada de tal forma que el plano de Frankfurt sea horizontal, con los pies juntos, las rodillas en extensión, y los talones, las nalgas y la espalda en contacto con la pieza vertical del aparato medidor ⁷²². El valor obtenido se expresó en centímetros (cm) con una cifra decimal.

Estatura Z-score. Se calculó la puntuación Z de la estatura, conforme a edad y género, para determinar el múltiplo o fracción de desviación estándar que un individuo se separa de la media según la fórmula:

$$Z = \frac{\text{estatura} - \text{estatura}_{50}}{DS}$$

donde, Z representa la “*score standard deviation*”; $estatura_{50}$ la media de la estatura para edad y género correspondiente al sujeto de estudio, y DS la desviación típica o estándar. Para el cálculo de esta variable se emplearon como referencia las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988⁷². El valor obtenido se expresó en desviaciones estándar.

IMC. Se calculó relacionando el peso y la estatura mediante el índice de Quetelet, de acuerdo a la fórmula

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{estatura (m}^2\text{)}}$$

El valor obtenido se expresó en kg/m^2 , con una cifra decimal. Los niños fueron clasificados con obesidad, sobrepeso o normopeso de acuerdo a su IMC, utilizando los puntos de cortes específicos para género y edad propuestos por Cole *et al.*^{5,69} relacionados con los puntos de corte de adultos de 25 y 30 kg/m^2 .

- La **obesidad** se definió como un IMC mayor o igual al punto de corte correspondiente a 30 kg/m^2 , de acuerdo a las referencias establecidas por la IOTF⁵.
- El **sobrepeso** se definió como un IMC mayor o igual al punto de corte correspondiente a 25 kg/m^2 , de acuerdo a las referencias establecidas por la IOTF⁵.
- La **normalidad en el peso** se definió como un IMC igual o superior a 18 kg/m^2 , e inferior a 25 kg/m^2 , según criterios de la IOTF^{5,68}.

Puntuación Z para el IMC (IMC Z-score) se calculó como la diferencia entre los valores del IMC observado y el de la media del IMC de la población de referencia, dividido por la desviación estándar según género y edad, utilizando como referencia las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988⁷². El resultado se expresó en desviaciones estándar.

$$\text{Puntuación Z para el IMC} = \frac{IMC - \text{valor del P50 de referencia}}{DE \text{ de referencia}}$$

Perímetro de la cintura. Se midió con una cinta métrica inelástica milimetrada (Cescor®), en la línea horizontal que se encuentra equidistante entre la última costilla y la cresta ilíaca. Los individuos se encontraban en bipedestación, con el abdomen relajado, los brazos colgando junto a los costados, y con los pies juntos. El resultado obtenido se expresó en centímetros (cm) y con una cifra decimal.

Puntuación Z para el perímetro de la cintura. Se calcularon a partir de los valores de las medias de las mediciones, y en referencia a las tablas de Mc Carthy *et al.*⁷²³ según género y edad. Se eligieron estas tablas porque se realizaron utilizando el método LMS, incluyeron población de 5 a 16.9 años y solo caucásica; solo éstas y las americanas de NHANES cubrían todo el rango de edad de nuestra población, sin embargo, las americanas incluían más etnias.

$$\text{Puntuación Z de PC} = \frac{\text{Medida de nuestro sujeto para el PC} - \text{Media de referencia}}{\text{valor de la DE de la referencia}}$$

Perímetro de la cadera. Se midió con una cinta métrica inelástica milimetrada (Cescor®), a nivel del máximo perímetro posible sobre los glúteos, en la línea horizontal. Los individuos se encontraban en bipedestación, con el abdomen relajado, los brazos colgando junto a los costados, y con los pies juntos. El resultado obtenido se expresó en centímetros (cm) y con una cifra decimal.

Índice cintura cadera (ICC). Los valores medios resultantes de las mediciones de perímetro de la cintura y perímetro de la cadera se utilizaron para calcular este índice, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$ICC = \frac{\text{Perímetro de la cintura (cm)}}{\text{Perímetro de la cadera (cm)}}$$

Índice cinturaestatura (ICE). Los valores medios resultantes de las mediciones del perímetro de la cintura y la estatura se utilizaron para calcular este índice, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$ICC = \frac{\text{Perímetro de la cintura (cm)}}{\text{Estatura (cm)}}$$

Pliegues. Se utilizó un plicómetro (Holtain Ltd., Crowell, UK) para realizar las determinaciones de los 4 pliegues según los criterios de la ISAK, en la parte derecha de los participantes.

Pliegue del bíceps. Se tomó sobre la parte más anterior del bíceps visto de costado, a nivel del punto equidistante en la línea correspondiente entre el punto acromial® del hombro (localizado en el borde superior del acromion en línea con su aspecto más lateral) y el punto radiale® (el punto en el borde más próximo y lateral de la cabeza del radio).

Pliegue del tríceps. Se tomó en la parte posterior del tríceps, en la línea media a nivel del punto equidistante en la línea correspondiente entre el punto acromial® del hombro y el punto radiale® del codo.

Pliegue subescapular. Se tomó a 2 cm en una línea que corre hacia abajo en forma lateral y oblicua en un ángulo de 45° con origen en el punto más bajo del ángulo inferior de la escápula.

Pliegue suprailíaco. Se tomó en el centro del pliegue cutáneo tomado inmediatamente arriba del aspecto más lateral del tubérculo ilíaco, situado en la cresta ilíaca.

Sumatorio de pliegues. El sumatorio de los cuatro pliegues anteriores (de bíceps, tríceps, subescapular, y suprailíaco) se calculó en base a sus respectivos valores medios.

Impedancia bioeléctrica (BIA)

En análisis de bioimpedancia se efectuó con un analizador bipolar Tanita®, modelo SC331S. Esta balanza cuenta con un software que permite individualizar el paciente a estudiar según el grupo de edad, con una capacidad de hasta 270 kg. Todas las medidas se realizaron con

los individuos descalzos y desprovistos de objetos metálicos, adoptando una posición de bipedestación relajada determinada. Además, dada la influencia del grado de hidratación, para tomar la medida, se recomendó a los niños vaciar la vejiga antes de la prueba.

Previamente se introdujeron los parámetros de edad, género y talla de cada sujeto. Después cada sujeto se colocó en bipedestación, con cada pie encima de cada electrodo y las piernas ligeramente separadas. Tras la medición se recogieron los resultados de cada sujeto en un papel térmico impreso directamente por el analizador (ver anexo)⁷²⁴, y posteriormente se anotó su lectura en el cuaderno de recogida de datos.

Entre otros, se recogieron los resultados para los valores de **masa grasa, masa libre de grasa, y agua corporal**, expresados en términos relativos (índices o porcentajes) como **IMG** e **IMGL** y absolutos (kilogramos) como **MG** y **MLG**, con un decimal en todos los casos. Además, se calcularon las puntuaciones Z para las determinaciones de IMG e IMLG.

Las **puntuaciones Z para IMG e IMGL** se calcularon de acuerdo a las tablas de Wells et al⁶³⁰, en función del género y la edad, realizadas en base al método LMS, utilizando el modelo de 4 componentes, que se considera el enfoque in vivo más preciso para la diferenciación de masa grasa y masa libre de grasa. De hecho, se ha descrito una buena consistencia de esta clasificación con las mediciones BIA. Estas tablas también se pueden aplicar a todo el rango de edad de la población del presente estudio. Los valores se calcularon de acuerdo a las siguientes ecuaciones, de acuerdo a un valor de referencia determinado por los percentiles 25,2, 50 y 74,8 de la muestra de acuerdo al género y a la edad (rangos de un año) de cada sujeto:

$$\text{Puntuación Z del IMG} = \frac{\text{IMG del sujeto} - \text{valor del P50 de referencia}}{\text{valor del P74.8} - \text{valor del P25.2 de referencia}}$$

$$\text{Puntuación Z del IMLG} = \frac{\text{IMLG del sujeto} - \text{valor del P50 de referencia}}{\text{valor del P74.8} - \text{valor del P25.2 de referencia}}$$

Tensión arterial

A través de un esfigmomanómetro electrónico automático (Omron® M6, HEM-7001-E) se midió la tensión arterial sistólica y diastólica en el brazo derecho de los participantes. Se realizaron dos mediciones en un intervalo de 10 minutos, y una tercera en el caso en el que hubiera una diferencia mayor al 5% entre las dos medidas. Sus valores fueron anotados, y se calculó el valor para la media de las medidas efectuadas para la tensión arterial sistólica (TAS) y para la diastólica (TAD).

Determinaciones analíticas

Personal cualificado y con amplia experiencia realizó la extracción de muestras de sangre de vía venosa antecubital, por la mañana, con los participantes en ayuno de al menos 8 horas. A cada niño se le extrajo una muestra de 12 mL, 3 mL se emplearon para la hematología y el recuento leucocitario y otros 3 mL para la bioquímica general, llevándose a cabo ambas determinaciones en cada uno de los hospitales participantes. Los 6 mL restantes se recogieron

en tubos con EDTA-K3, se centrifugaron a 1750g durante 10 min a 4°C, se tomó la capa de glóbulos blancos (*buffy coat*) en un tubo reservado para determinaciones en ADN no mostradas en la presente tesis, y el plasma se alicuotó, identificó y conservó a -80°C para la futura determinación de adipoquinas, marcadores de inflamación, estrés oxidativo y daño endotelial en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II de la Universidad de Granada.

Análisis bioquímicos generales

Estos parámetros fueron analizados en cada hospital de referencia al ser análisis rutinarios en el control de niños con obesidad: **glucosa** (mg/dL), **insulina** (μU/L), **creatinina** (mg/dL), **urea** (mg/dL), **ácido úrico** (mg/dL), **colesterol total** (mg/dL), colesterol HDL (**HDLc**: mg/dL), colesterol LDL (**LDLc**: mg/dL), triglicéridos (**TG**: mg/dL), aspartato aminotransferasa (**AST**: U/L), alanina transaminasa (**ALT**:U/L), gamma-glutaril transferasa (**GGT**: U/L).

Las determinaciones se realizaron mediante métodos colorimétricos, enzimáticos y cinéticos por potenciometría indirecta e inmunturbidimetría. En Zaragoza, la glucemia, el colesterol total, los triglicéridos, el HDLc, y el LDLc, fueron cuantificados mediante método enzimático colorimétrico-inmunturbidimétrico en el analizador automático COBAS 3702 de Roche®; la insulina se analizó mediante el dispositivo IMMULITE 2000 de Siemens® (inmunoensayo de quimio-luminiscencia); la leptina mediante un ELISA automatizado en el analizador Best 2000®.

Con los valores obtenidos en las determinaciones de glucosa e insulina se calcularon los índices **HOMA-IR** (*HOmeostasis Model Assessment for Insulin Resistance index*)²³⁷ y **QUICKI** (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)⁷²⁵, de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$HOMA - IR = \frac{Glucemia\ basal \left(\frac{mmol}{L}\right) \times Insulina\ basal \left(\frac{\mu U}{mL}\right)}{22,5}$$

$$QUICKI = \frac{1}{\log Insulina \left(\frac{\mu U}{L}\right) + \log Glucosa \left(\frac{mg}{dL}\right)}$$

Determinación de marcadores de estrés oxidativo

Los niveles de **retinol**, **tocoferoles**, y **carotenos**, fueron analizados por cromatografía líquida de alta resolución, tal y como se ha descrito previamente⁷²⁶.

El resto de los parámetros estudiados se determinaron mediante métodos espectrofotométricos.

La **capacidad antioxidante total en plasma (TAC)** se estudió utilizando un kit antioxidante de ensayo espectrofotométrico (709001, Cayman).

Para la determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes en los eritrocitos en base a la **hemoglobina (Hb)**, su concentración se determinó utilizando los reactivos de Sigma Diagnostics, por el método de la metahemoglobina cian⁷²⁷ expresando el resultado en g/dL.

La actividad **catalasa (CAT)** se determinó en los eritrocitos por un método colorimétrico previamente descrito ⁷²⁸, DetectX® (K033-H1, Arbor Assays, Michigan, EEUU) observándose la absorbancia a 240 nm, expresándose como K_{Hb} (kU /g Hb).

El **15-F2t-isoprostano** urinario (también conocido como **8-epi-PGF2 α** o **8-iso-PGF2 α** , se determinó utilizando un kit comercial ELISA (EA85, Oxford Biomedical Research, Michigan, EEUU).

La **8-hidroxi-2'-desoxi-guonosina (8OHdG)** se determinó con otro kit comercial ELISA (KOG-200S/E JaICA, Fukuroi, Japón).

Las concentraciones de los marcadores urinarios de estrés oxidativo se normalizaron y expresaron en ng/mg de creatinina. La concentración de creatinina se determinó con un kit colorimétrico (Ref. 1001115, Spinreact, España).

Determinación de adipoquinas, marcadores de inflamación, de daño endotelial y de riesgo cardiovascular

La **proteína C reactiva** de alta sensibilidad (**CRP**), se determinó mediante inmunoensayo turbidimétrico potenciado con partículas (Dade Behring Inc., Deerfield, IL, USA), y el resultado obtenido se expresó en mg/dL, con un decimal.

El resto de biomarcadores se evaluaron con la tecnología X-Map y los kits de LINCOplex™ de anticuerpos monoclonales humanos (Linco Research, St Charles, MO, USA), utilizando un dispositivo Luminex® 200™ (Luminex Corporation, Austin, TX, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. La tecnología X-Map permite la detección y el análisis cuantitativo de forma simultánea de más de 100 analitos por cada pocillo, en una placa de 96 pocillos utilizando una cantidad de muestra muy reducida (25-50 μ L) de plasma o suero ⁷²⁹. Esta tecnología utiliza el método ELISA, combinando óptica, fluidos y procesamiento digital de señales. Pequeñas microesferas de polietileno revestidas de anticuerpos de detección específicos para los biomarcadores a determinar, se asignan a la muestra y a una serie de reactivos que incluyen anticuerpos conjugados de captura a las microesferas y un sistema de detección de fluorocromos (esreptavidina-ficoeritrina) en diferentes proporciones en función del analito a determinar; una vez ha tenido lugar la reacción, el citómetro de flujo detecta la señal de la microesfera debida al analito ligado utilizando su láser, como puede verse en la **Figura 19**.

Los kits utilizados fueron los siguientes:

- Panel A de adipoquinas de suero humano (HADK1-61K-A-03; LINCOplex Research): adiponectina (mg/L), resistina (μ g/L) y aPAI-1 (μ g/L).
- Panel B de adipoquinas de suero humano (HADK2-61K-B-07; LINCOplex Research): HGF (μ g/L), leptina (μ g/L), MCP-1 (pg/L), TNF α (pg/L) y NGF (ng/L).
- Panel 1 de ECV humana (HCVD1-67AK-06; LINCOplex Research): sE-Selectina, sVCAM-1, sICAM-1, MMP-9 (ng/L), MPO (ng/L) y tPAI-1 (μ g/L).

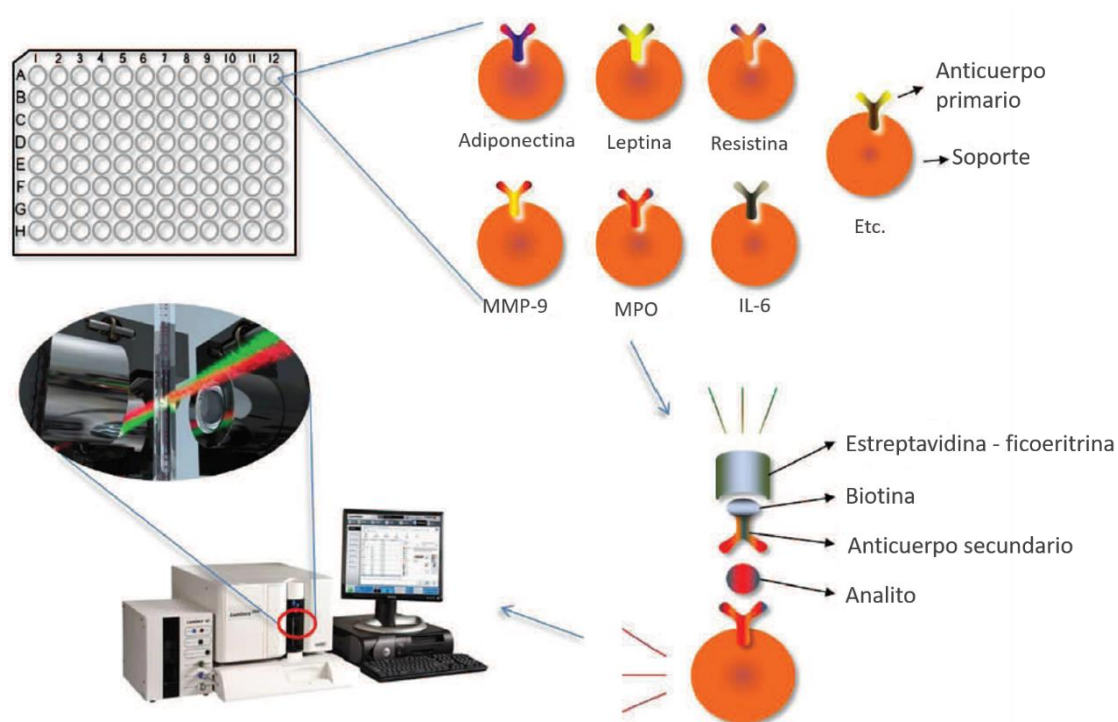


Figura 19. Protocolo estándar de la tecnología XMap para los kits LINCoplex (esquema adaptado de Alcalá-Bejarano, J). IL-6: interleuquina 6; MMP-9: matriz de metalopeptidasas 9; MPO: mieloperoxidasa.

Hematimetría y recuento leucocitario

En un autoanalizador que realiza el conteo por tamaño y colorimetría se realizó un hemograma completo y un recuento leucocitario, que permitió posteriormente recoger los valores para el conteo de **leucocitos** (U/ μ L).

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) utilizado fue una adaptación española del “*Children’s Eating Habits Questionnaire -food frequency section*” (CEHQ-FFQ)^{730,731}. Aunque es un cuestionario cualitativo, ya que no recoge el tamaño de las porciones, se considera una herramienta validada, que ha sido diseñada como un instrumento de medida de los comportamientos alimentarios de los niños ⁷³², relacionados con el riesgo de sobrepeso, obesidad y con la salud en general.

Estudios previos consideraron que sus estimaciones de las frecuencias de consumo en niños fueron reproducibles ⁷³¹. Su fiabilidad ha sido evaluada en niños europeos mostrando una buena concordancia para los estimadores de consumo grupal ^{733,734}, encontrando unos valores para la media de los diferentes coeficientes de correlación con los recuerdos de 24 horas de 0,25 en niños de 2 a 5,99 años (de 0,01 para frutas azucaradas a 0,48 para leche azucarada), y de 0,23 en niños de 6 a 9 años (de 0,01 para cereales refinados, y 0,44 para el agua)⁷³³.

Como se puede ver en el correspondiente anexo, el cuestionario recoge los alimentos en 14 grupos, incluyendo además subgrupos o variables de respuesta en algunos de ellos: vegetales, frutas, bebidas, cereales de desayuno, leche, yogur, pescado, huevo, carnes y productos cárnicos, productos a base de soja y/o sustitutivos de la carne, queso, productos para untar

(mermelada, miel, mantequilla, etc.), cereales (pan, pasta, arroz, etc.) y aperitivos o snacks (frutos secos, dulces, pasteles, chocolate, palomitas de maíz, ganchitos, etc.). Además, el cuestionario se adaptó a la población de estudio, incluyendo ejemplos de alimentos tradicionales o comunes en España para cada uno de los grupos o subgrupos de alimentos a evaluar.

El cuestionario fue cumplimentado por dietistas-nutricionistas entrenadas a tal fin, al entrevistar a los padres en presencia de los niños. Los padres debían proporcionarla información sobre el número de veces que su hijo/a había consumido los alimentos incluidos en el cuestionario durante las 4 semanas anteriores.

Para facilitar las repuestas a los padres, se adoptó una escala utilizada en un estudio previo^{735,736} que incluyó las siguientes categorías de consumo:

- “nunca/menos de una vez a la semana”
- “de 1 a 3 veces por semana”
- “de 4 a 6 veces por semana”
- “1 vez al día”
- “2 veces al día”
- “3 veces al día”
- “4 o más veces al día”
- “no sabe/no contesta”.

Inicialmente, 793 participantes de entre 5 y 16,99 años cumplimentaron el CFA del proyecto GENOBOX: 395 prepúberes (210 varones, 185 mujeres) y 398 púberes (161 varones, 237 mujeres).

Revisión y preparación de la base de datos

Con el objetivo de utilizar las respuestas reportadas para realizar el análisis de patrones dietéticos, las resultantes variables se transformaron en frecuencias de consumo semanales utilizando un factor de conversión, representadas por un número entre 0 y 30. Además, las repuestas se organizaron en las variables o ítems alimentarios que se muestran en la siguiente tabla (tabla 5), de acuerdo a la literatura previa, y teniendo en cuenta las características del colectivo de estudio español.

Tabla 5. Descripción de los alimentos incluidos en la composición de los ítems alimentarios estudiados.

Ítem alimentario	Alimentos incluidos
Verdura y patata	Vegetales cocinados (p.e. col, coliflor, brócoli, judías verdes, etc.) y patatas cocinadas (no fritas)
Legumbres	Legumbres (lentejas, garbanzos, alubias)
Patatas fritas	Patatas fritas, chips
Ensalada	Vegetales crudos (p.e., lechuga, tomate, pepino)
Fruta sin azúcar añadido	Frutas frescas (también licuadas) sin azúcar añadido
Fruta con azúcar añadido	Frutas frescas (también licuadas) con azúcar añadido
Agua	Agua mineral y del grifo
Zumo natural	Zumos de frutas naturales (p.e. de naranja, manzana)

Bebidas azucaradas	Bebidas azucaradas, incluyendo las deportivas, energéticas, té embotellado o en lata, zumo envasado de fruta
Refrescos dietéticos	Bebidas light o bebidas refrescantes sin azúcar (p.e. refrescos light, zero, agua aromatizada sin azúcar)
Cereales de desayuno azucarado	Cereales de desayuno o muesli azucarados o chocolateados
Cereales de desayuno no azucarados	Cereales de desayuno no azucarados, muesli natural, copos de avena
Leche sin azúcar	Leche entera, desnatada y semi desnatada, no azucarada
Leche con azúcar	Productos lácteos azucarados (leche, batidos)
Yogur sin azúcar	Yogur o kéfir entero, desnatado o semidesnatado, sin azúcar
Yogur con azúcar	Yogur y bebidas fermentadas, (productos azucarados, bien sean enteros, desnatados o semidesnatados)
Pescado no frito	Pescado no frito, blanco o azul y palitos de cangrejo
Pescado frito	Pescado frito, blanco o azul y varitas de pescado
Embutidos	Productos cárnicos listos para comer (embutidos, conservas)
Carne no frita	Carne fresca, no frita (pollo, pavo, vacuno, cerdo, cordero)
Carne frita	Carne fresca, frita (pollo, pavo, vacuno, cerdo, cordero)
Huevos fritos	Huevos fritos o revueltos
Huevos no fritos	Huevos, duros, escalfados, pochados, pasados por agua
Mayonesa	Mayonesa y derivados (p.e. salsa rosa, tártara, etc.)
Untables a base de chocolate o nueces	Untables a base de chocolate o nueces (avellana, etc.)
Mantequilla, margarina y nata	Mantequilla, margarina, nata
Kétchup	Kétchup
Pan refinado	Pan refinado, biscotes refinados o pan de molde refinado
Pan integral	Pan integral, biscotes integrales, pan de molde integral
Pasta y arroz	Pasta, arroz, fideos
Pizza	Pizza
Comida rápida	Hamburguesas, perritos calientes, kebabs
Frutos secos y semillas	Frutos secos y semillas (nueces, semillas y frutas desecadas)
Aperitivos salados	Aperitivos de maíz, palomitas, cheetos, gusanitos...
Chocolate	Chocolate de tableta, barritas de chocolate
Precocinados	Precocinados como croquetas, empanadillas, lasañas, barritas de pescado, san Jacobo, etc.
Caramelos y golosinas	Caramelos, golosinas, gominolas, chucherías
Repostería	Galletas, pastelitos, tortas o bollos, barritas de cereales, tartas
Helados	Helados, polos, sorbetes de fruta
Aceite de oliva y girasol	Aceite de oliva y girasol
Bebidas calientes	Café, té, infusiones
Queso	Queso (fresco, curado o semicurado, de untar, rallado)
Azúcares añadidos	Azúcar añadido, miel, cacao soluble, mermelada, membrillo
Productos de soja	Productos sustitutos de la carne y productos derivados de la soja

Se realizaron algunos ajustes previos para tener en cuenta la relevancia de los sujetos para el estudio de sus datos y la redundancia de las variables dietéticas a estudiar.

En base a las variables transformadas en frecuencia semanal de los grupos de alimentos citados en la tabla, se determinaron para su posterior eliminación aquellos participantes que no contestaron al menos al 50% de los ítems (22), perdiendo 28 sujetos, por lo que la muestra se redujo a 765 individuos.

Se revisó la adecuación de todas las variables de FCA en términos de relevancia para su inclusión en el análisis de clústeres. Primero se eliminaron aquellas para las que se mostrase una respuesta de “nunca o menos de 1 vez por semana” en al menos el 95% de los participantes. De esta manera se eliminó la variable “productos sustitutos de la carne y productos derivados de la soja”, quedándonos por tanto con 43 ítems. Seguidamente, se revisó la multicolinealidad, estudiando las correlaciones lineales bivariadas entre los 43 ítems a estudiar, demostrando la ausencia de variables redundantes a través del análisis de la R de Pearson (siempre menor a 0,5).

Posteriormente se utilizó la imputación múltiple para estimar los restantes valores perdidos para las FCA, utilizando como predictores los datos de las variables de edad, origen, IMC, y género^{732,737}. Los valores se imputaron 5 veces para cada variable y sujeto, y posteriormente se calculó el valor de cada media, recuperándolas para completar los datos omitidos en una nueva base de datos utilizada únicamente para la identificación de los clústeres.

Para controlar los valores atípicos (*outliers*) se ejecutaron varias acciones, identificándolos a través de los siguientes tres procedimientos:

- Construcción de diagramas de cajas. A través de diagramas de cajas se identificaron algunos valores atípicos, reduciéndolos a los valores de referencia inmediatamente anteriores (sin eliminar los sujetos).
- Cálculo de desviaciones estándar (FRCA) y aplicación de criterios lógicos. Se calcularon las frecuencias relativas de consumo de alimentos (FRCA) o puntuaciones Z (*Z scores*) en referencia a nuestra muestra para cada variable y sujeto, para su contrastación con los valores reales reportados. De esta manera se consideró eliminar de la base de datos a aquellos sujetos que reportasen puntuaciones por encima de 5DE en alguna variable, considerando que sus respuestas no fueron reales (p.ej.: FC de cereales azucarados de 5 veces al día o más). De esta manera se eliminaron un total de 28 sujetos: 12 para “cereales azucarados”, 8 para “helados”, y 8 para “kétchup y otras salsas comerciales”.
- Prueba de distancia multivariable de Mahalanobis. Sus resultados indicaron la eliminación de otros 63 participantes.

Tras la eliminación de los valores atípicos localizados de forma uni- y multi- variable, la muestra se redujo a 674 sujetos, con los que se realizaron los siguientes análisis de clústeres.

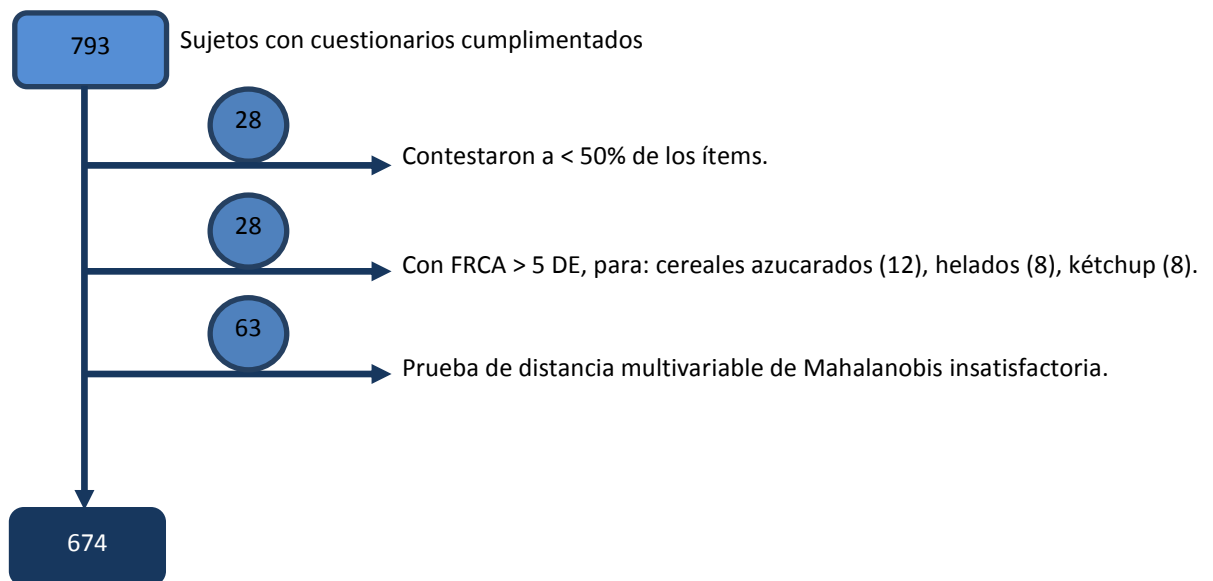


Figura 20. Evolución del tamaño muestral durante la revisión de la relevancia y calidad de sus datos.

Análisis estadístico

El programa SPSS, versión 19 (IBM, Chicago, IL, EEUU), se utilizó para realizar todos los análisis estadísticos.

El programa Excel (Microsoft, Redmon, Washington, EEUU) se utilizó para diseñar la base de datos inicial y realizar el volcado de datos (versión 10.0), así como los gráficos posteriores al estudio de los datos en SPSS (versión 16.0).

Se aplicó estadística analítica a partir del contraste de hipótesis, con el objetivo de establecer diferencias entre dos o más grupos de individuos con respecto a una misma variable. Para ello se construyó una Hipótesis Alternativa (H1), que es la queremos demostrar, y una Hipótesis Nula (H0), que es la opuesta. El grado de significación estadística se fijó en un valor p menor o igual a 0,05.

Se utilizaron los test de Kolmogorov-Smirnov³³ (para variables con más de 50 valores a estudiar) y de Saphiro Wilk (para variables con menos de 50 valores), para comprobar la distribución normal de las variables de estudio.

Algunas variables fueron transformadas para aproximarlas a una distribución normal, aplicando su logaritmo decimal (HDLc, GR, resistina, TNF α , aPAI-1, selectina, sVCAM-1, MMP-9), o raíz cuadrada (SOD, HGF).

El test de Levene se utilizó para estimar la homogeneidad de las varianzas.

Las variables nominales se presentaron en forma de frecuencias relativas expresadas en porcentajes, y para las variables continuas como media y desviación estándar: X (DE).

El coeficiente de contingencia cuadrática (χ^2), y el coeficiente C de Pearson -por el método de Montecarlo (al 99% de confianza) o por el método de la prueba exacta cuando las limitaciones de cálculo lo permitieron-, se utilizaron para analizar las correlaciones entre las variables cualitativas con distribución normal.

Para comparar los valores de las variables continuas se decidió utilizar el test de la t de Student para muestras independientes, o el análisis de la varianza (ANOVA) en caso de comparar muestras independientes de distribución normal (dos o más de dos, respectivamente), así como el test de la U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. Estas pruebas se utilizaron cuando no fue necesario ajustar el análisis por ninguna covariable (por ejemplo, para los estudios descriptivos que reflejaron las diferencias entre clústeres para las FRCA).

El análisis por regresión lineal con la prueba de los efectos inter-sujetos se realizó con el modelo aditivo ajustado por covariables, así como el análisis de la covarianza (ANCOVA) del modelo lineal general (MLG), para estudiar la asociación independiente entre la pertenencia a los clústeres dietéticos (variable independiente) y los diferentes indicadores de composición corporal y biomarcadores (variables independientes). Estos se realizaron separadamente en las diferentes categorías de estado ponderal, género y grupo etario, dado que los indicadores analizados presentan interacciones por género y edad. Además, en estos análisis también se utilizaron como covariables de ajuste la práctica deportiva y el origen de reclutamiento, añadiendo la educación materna en el estudio de los indicadores de composición corporal, y el IMC en el estudio de los biomarcadores. Para estudiar las diferencias, como grupo de referencia se eligió el patrón dietético del clúster que más se acercase a las recomendaciones alimentarias.

Clústeres dietéticos

El análisis de conjuntos o clústeres se utilizó para crear grupos nominales de sujetos con diferentes patrones dietéticos. Los clústeres se identificaron sobre los ítems alimentarios incluidos en la anterior tabla (puntuaciones Z). Se optó por realizar los clústeres en base a las puntuaciones Z de sus frecuencias de consumo, es decir, frecuencias relativas, para estandarizar los valores de cada variable, y por tanto reducir el efecto de la variación entre sus medias y varianzas⁷³⁸. De esta manera se evita que la contribución de cada variable sea mayor o menor según su rango, ya que de lo contrario la diferencia de sus varianzas afectaría a la construcción de los resultantes clústeres³⁵. Un valor positivo indica una mayor frecuencia de consumo y uno negativo una menor (respecto al valor de la media para la población estudiada).

El proceso de identificación de clústeres se dividió en dos pasos, aplicando una combinación de agrupación jerárquica (método de Wards basado en el cuadrado de las distancias euclídeas) y no jerárquica (el método iterativo de K medias)^{739,35}, de esta forma se minimizaron parte de las desventajas de cada uno de los métodos aprovechando igualmente las ventajas de ambos. Además, para reducir la alta sensibilidad a los valores atípicos del método de Ward, tal y como se ha descrito previamente, antes de proceder a la identificación de clústeres se eliminaron los valores atípicos univariados (valores cinco desviaciones estándar por encima o por debajo de la media) y los valores atípicos multivariados (aquellos con valores altos de la distancia de Mahalanobis) para cualquiera de las 43 variables analizadas.

Aplicando el método de Ward, se identificaron y compararon varias posibles soluciones (para un rango de entre 2 y 5), considerando los coeficientes y el nivel de fusión, antes de implementar el siguiente paso.

Para determinar el número óptimo de clústeres a construir, se decidió utilizar los métodos gráficos del codo y del dendrograma por su sencillez, ya que no existe un criterio objetivo o ampliamente válido.

- El método del codo utiliza los valores de la inercia (suma de las distancias al cuadrado de cada sujeto del clúster a su centroide) obtenidos tras aplicar el *K-means* a los diferentes números de clústeres (coeficientes del historial de conglomeración). Dichos valores se representan en un gráfico lineal respecto al número de clústeres, apreciándose un cambio brusco (codo) en la evolución de la inercia, que nos indica el número óptimo de clústeres a seleccionar para la muestra estudiada.
- El dendrograma es una representación gráfica con forma arborescente que agrupa los datos en categorías, según su similitud, obtenido tras aplicar el método jerárquico de análisis de clústeres. Aquellos sujetos y grupos de sujetos similares se representan enlazados en una posición determinada por el nivel de similitud entre sus datos (en función de una medida de distancia). De forma que cuanto mayor es la distancia del enlace mayor es la diferencia entre los grupos.

En el segundo paso, se aplicó un procedimiento de agrupamiento iterativo no jerárquico de K-medias, especificando el número de clústeres identificados en el primer paso, utilizando por tanto ese número (k) de semillas iniciales aleatorias y un máximo de 100 iteraciones, optimizando la clasificación para refinar aún más la solución preliminar. Con el objetivo de encontrar un patrón de agrupación estable, se obtuvieron soluciones a partir de diferentes semillas iniciales, generando iteraciones hasta que no se observaron cambios en los centroides de los clústeres.

Se tomó como criterio de elección de la solución de los clústeres su inestabilidad e interpretabilidad. Para evitar las limitaciones en el análisis derivadas de la inestabilidad en los resultados, el tercer paso fue probar la estabilidad y reproducibilidad de la solución encontrada. Para ello, se tomó aleatoriamente una submuestra (50%) en la que se repitió el procedimiento de agrupamiento no jerárquico (K-medias). El grado de estabilidad se calculó comparando los nuevos grupos obtenidos en dicha submuestra con los de la muestra total mediante el coeficiente Kappa (κ) de Cohen, como indicador del nivel de concordancia entre los resultados de las dos pruebas³⁶. Además, en la selección de la solución final de los clústeres se tuvo en cuenta la interpretabilidad y la proporción de población en cada clúster. Los clústeres se etiquetaron en base a la comparación de su patrón de FRCA mediante un estudio descriptivo de los valores de las medias y desviaciones estándar de cada clúster. Además, con el objetivo de describir visualmente cada clúster y facilitar su comparación, se construyeron (en Excel®) gráficos de radar que muestran las medias de las FRCA (puntuaciones Z) para cada uno de los dos patrones dietéticos resultantes. Por último, se decidió etiquetar los resultantes clústeres en base a estos resultados y a la literatura previa.

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

En la **Tabla 6** se recogen las principales características sociodemográficas y antropométricas de la muestra finalmente estudiada. Esta quedó constituida por 674 sujetos (de edad 5 - 16,9 años). Esta población, a su vez, se subdividió en tres grupos, según su IMC: normopeso, sobrepeso, y obesidad.

El grupo de sujetos con normopeso presentó menores valores antropométricos (IMC y perímetro de la cintura -valores absoluto y puntuaciones Z), menor proporción de sujetos con educación materna de nivel bajo y medio, y de Santiago, y mayor proporción de sujetos con educación materna de nivel alto, y de Zaragoza.

Por otro lado, el grupo con sobrepeso mostró mayor edad, y mayor proporción de mujeres, púberes y de Santiago.

Por último, el grupo con obesidad, presentó menor edad, mayores valores antropométricos (IMC y perímetro de la cintura -valores absoluto y puntuaciones Z), mayor proporción de sujetos con educación materna de nivel bajo y medio, deportivamente no activos y de Córdoba.

Entre los diferentes subgrupos de sujetos de acuerdo al estadio ponderal, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución por grupos etarios, ni por estadios puberales (I a V): $\chi^2=11,367$, $p=0,182$, como se puede ver en la **Figura 21**.

Tabla 6. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según categoría ponderal.

	Todos 674	Normopeso 178 (26,4%)	Sobrepeso 165 (24,5%)	Obesidad 331 (49,1%)	χ^2	p
Género					11,710	0,003
Varones	307 (45,5%)	95 (53,4%) ^a	58 (35,2%) ^b	154 (46,5%) ^a		
Mujeres	367 (54,5%)	83 (46,6%) ^a	107 (64,8%) ^b	177 (53,5%) ^a		
Edad (años)	10,7 ± 2,5	10,5 ± 2,7 ^a	10,7 ± 2,5 ^{a, b}	10,4 ± 2,5 ^b		0,002
Grupos etarios					3,457	0,178
De 5 a 11 años	439 (65,1%)	122 (68,5%)	98 (59,4%)	219 (66,2%)		
De 12 a 16 años	235 (34,9%)	56 (31,5%)	67 (40,6%)	112 (33,8%)		
Antropometría						
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 5,6	17,3 ± 2,3 ^{abc}	23,2 ± 2,5 ^{abc}	28,0 ± 4,2 ^{abc}		<0,001
IMC, puntuación Z	1,84 ± 1,7	-0,27 ± 0,55 ^{abc}	1,4 ± 0,5 ^{abc}	3,2 ± 1,1 ^{abc}		<0,001
Perímetro de la cintura (cm)	80,2 ± 16,3	62,6 ± 9,2 ^{abc}	79,8 ± 10,0 ^{abc}	90,2 ± 13,3 ^{abc}		<0,001
Perímetro cintura, puntuación Z	3,92 ± 2,75	0,61 ± 1,27 ^{abc}	3,6 ± 1,5 ^{abc}	5,9 ± 1,8 ^{abc}		<0,001
Grupo puberal					7,973	0,019
Prepúberes	333 (49,4%)	96 (53,9%) ^a	66 (40,0%) ^b	171 (51,7%) ^a		
Púberes	341 (50,6%)	82 (46,1%) ^a	99 (60,0%) ^b	160 (48,3%) ^a		
Educación materna					29,685	<0,001
Nivel bajo	58 (8,9%)	9 (5,2%) ^a	10 (6,3%) ^{ab}	39 (12,3%) ^b		
Nivel medio	480 (73,8%)	116 (66,7%) ^a	119 (75,3%) ^{ab}	245 (77,0%) ^b		
Nivel Alto	112 (17,2%)	49 (28,2%) ^a	29 (18,4%) ^{ab}	34 (10,7%) ^b		
Práctica deportiva					19,645	<0,001
No activo	106 (15,8%)	15 (8,5%) ^a	18 (11,0%) ^a	73 (22,1%) ^b		
Activo	563 (84,2%)	161 (91,5%) ^a	145 (89%) ^a	257 (77,9%) ^b		
Origen					118,031	<0,001
Santiago	373 (55,3%)	60 (33,7%) ^a	114 (69,1%) ^b	199 (60,1%) ^b		
Zaragoza	255 (37,8%)	118 (66,3%) ^a	50 (30,3%) ^b	87 (26,3%) ^b		
Córdoba	46 (6,8%)	0 (0%) ^a	1 (0,6%) ^a	45 (13,6%) ^b		

Los valores para las variables nominales o categóricas se expresan como tamaño muestral y porcentaje sobre la muestra; los valores para las variables cuantitativas se expresan como media y (desviación estándar). IMC: índice de masa corporal. p: significancia de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y del ANOVA para las variables continuas.

^{abc}: letras distintas indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los subconjuntos de categorías

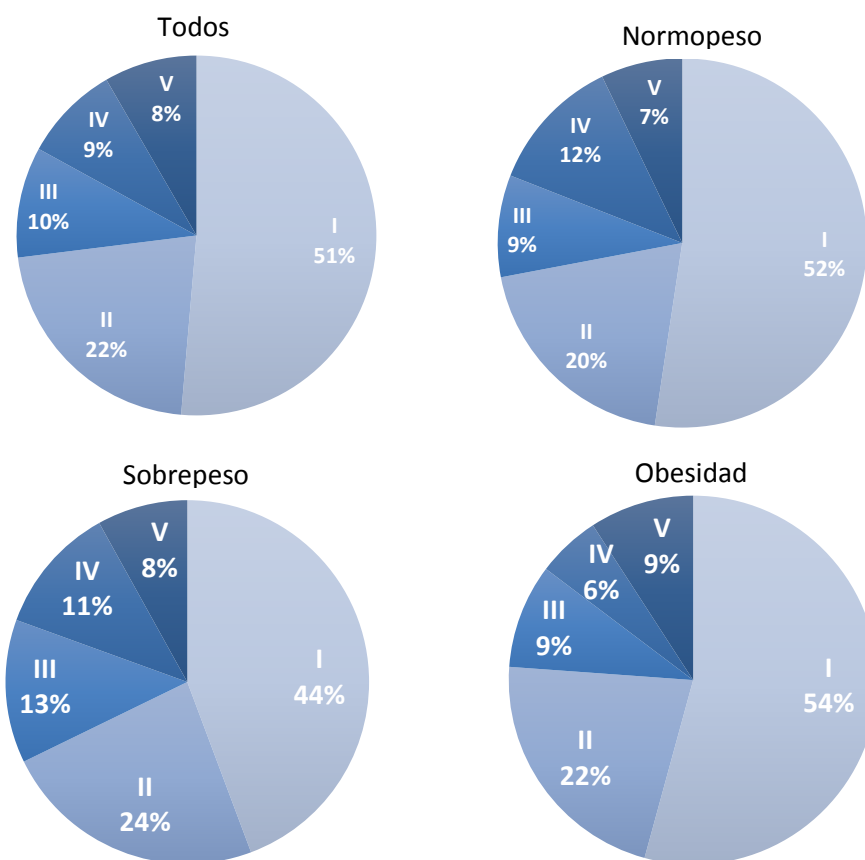


Figura 21. Estadío puberal según categoría ponderal. Prueba de χ^2 no significativa ($p > 0,05$).

FRECUENCIAS DE CONSUMO DE ALIMENTOS

La **Tabla 7** y la **Figura 22** muestran las medias observadas para las frecuencias de consumo semanales de alimentos para el total de la muestra estudiada, y para cada uno de los grupos según su estadio ponderal.

El grupo de sujetos con normopeso mostró valores menores para las frecuencias de consumo de: yogur con azúcar, bebidas azucaradas, pan integral, y refrescos dietéticos. Por otro lado, presentó valores mayores para las frecuencias de consumo de: aceite de oliva y girasol, embutidos, repostería, carne frita, chocolate, y frutos secos y semillas.

El grupo de sujetos con sobrepeso mostró valores menores para las frecuencias de consumo de: aceite de oliva y girasol, embutidos, repostería, carne frita, y frutos secos y semillas. Por otro lado, presentó valores mayores para la frecuencia de consumo de pan integral y refrescos dietéticos.

El grupo de sujetos con obesidad mostró valores menores para las frecuencias de consumo de chocolate, así como de aceite de oliva y girasol, y repostería. También presentó valores mayores para las frecuencias de consumo de: yogur con azúcar, y bebidas azucaradas, así como de embutidos, carne frita y pan integral.

Para estudiar el efecto de las posibles diferencias de género sobre la información anterior, comparamos en la **Tabla 8** y en la **Figura 23**, las frecuencias de consumo para cada grupo de alimentos entre varones y mujeres, en el total de la muestra y en cada uno de los grupos ponderales. En comparación con las mujeres, los varones mostraron:

- en el total de la muestra, consumir con mayor frecuencia yogur con azúcar, embutidos, bebidas azucaradas, repostería, y huevos no fritos.
- en el grupo con normopeso, consumir con mayor frecuencia azúcares añadidos, y con menor frecuencia aceite de oliva y girasol, embutidos, y mayonesa.
- en el grupo con sobrepeso, consumir con mayor frecuencia pan refinado, yogur con azúcar, y embutidos, y con menor frecuencia yogur sin azúcar y bebidas calientes.
- en el grupo con obesidad, consumir con mayor frecuencia pan refinado, patatas fritas, y huevos no fritos.

Igualmente, para estudiar el efecto de la edad, en la **Tabla 9** y en la **Figura 24**, podemos observar las diferencias entre las frecuencias de consumo de alimentos de cada grupo etario, en el total de la muestra dentro de los grupos ponderales. En comparación con los sujetos entre 12 y 16 años, los sujetos entre 5 y 11 años mostraron:

- en el total de la muestra, consumir con mayor frecuencia: aceite de oliva y de girasol, yogur con azúcar, embutidos, y untables a base de chocolate o nueces, mientras que su frecuencia de consumo fue menor para las bebidas azucaradas y las calientes.
- en el grupo con normopeso, consumir con mayor frecuencia: embutidos y carne frita.
- en el grupo con sobrepeso, consumir con mayor frecuencia: pan refinado, aceite de oliva y girasol, embutidos, untables a base de chocolate o nueces, pizza y comida rápida.
- en el grupo con obesidad, consumir con mayor frecuencia: aceite de oliva y girasol.

Tabla 7. Frecuencias semanales de consumo de alimentos según categorías ponderal.

	Todos (n=674)	Normopeso (n=178)	Sobrepeso (n=165)	Obesidad (n=331)	p
Agua	35,0 (14,7)	37,0 (13,2)	33,5 (16,3)	34,8 (14,6)	0,082
Pan refinado	16,2 (8,2)	16,4 (7,6)	15,5 (11,7)	17,2 (10,3)	0,363
Aceite de oliva y girasol	12,3 (7,7)	14,5 (7,0) ^a	10,9 (8,6) ^b	12,2 (8,4) ^c	<0,001
Fruta sin azúcar añadida	9,8 (7,7)	9,0 (6,8)	10,4 (8,2)	9,9 (8,1)	0,247
Azúcares añadidos	9,5 (7,6)	10,6 (7,9)	9,9 (9,0)	9,0 (7,8)	0,085
Leche sin azúcar	9,0 (7,2)	8,6 (7,3)	10,0 (8,2)	8,9 (7,4)	0,174
Verdura y patata	6,2 (3,8)	6,1 (3,1)	6,7 (4,2)	6,0 (4,9)	0,312
Yogur con azúcar	6,0 (6,2)	5,4 (6,1) ^a	5,8 (8,3) ^{ab}	7,3 (9,4) ^b	0,045
Carne no frita	5,6 (3,0)	5,4 (2,8)	5,7 (3,4)	5,9 (4,4)	0,434
Queso	4,9 (4,5)	5,5 (6,8)	4,7 (5,4)	5,1 (5,5)	0,423
Pasta y arroz	4,8 (2,8)	4,7 (2,9)	5,5 (5,8)	5,1 (4,4)	0,217
Embutidos	4,6 (3,9)	5,3 (5,9) ^a	3,9 (3,7) ^{bc}	5,0 (4,3) ^c	0,018
Zumo	4,5 (4,3)	5,2 (5,9)	4,4 (5,7)	4,5 (4,4)	0,227
Ensalada	3,6 (3,3)	3,3 (3,4)	4,0 (5,1)	3,7 (2,9)	0,195
Bebidas azucaradas	3,4 (5,9)	2,9 (6,7) ^a	4,2 (9,5) ^{ab}	5,3 (11,7) ^b	0,031
Leche con azúcar	3,3 (5,4)	4,7 (7,5)	3,2 (6,0)	3,3 (6,8)	0,059
Pescado no frito	3,1 (2,4)	2,9 (2,4)	3,6 (5,3)	3,5 (3,9)	0,240
Repostería	2,7 (2,8)	3,9 (4,2) ^a	2,5 (2,9) ^b	2,6 (3,2) ^{bc}	0,001
Yogur sin azúcar	2,2 (4,4)	2,1 (5,1)	3,2 (7,3)	2,3 (5,6)	0,216
Carne frita	2,2 (2,6)	2,9 (2,9) ^a	1,6 (2,5) ^b	2,1 (2,7) ^c	<0,001
Legumbres	2,2 (1,9)	2,2 (3,3) ^{ab}	2,1 (1,9) ^{ab}	2,7 (3,3) ^c	0,085
Huevos fritos	2,1 (1,6)	2,1 (1,8)	2,2 (2,2)	2,4 (2,8)	0,546
Patatas fritas	1,9 (2,0)	2,3 (3,1)	1,7 (2,3)	1,9 (2,4)	0,080
Pan integral	1,8 (3,2)	0,6 (1,8) ^a	2,9 (5,5) ^b	2,0 (4,1) ^b	<0,001
Cereales de desayuno azucarado	1,8 (2,4)	2,0 (2,4)	1,9 (2,4)	1,7 (2,4)	0,347
Pescado frito	1,7 (2,0)	2,2 (3,3)	1,9 (4,3)	1,7 (2,2)	0,315
Refrescos dietéticos	1,6 (4,1)	1,0 (4,2) ^a	4,0 (11,0) ^b	2,4 (8,0) ^b	0,002
Helados	1,4 (2,0)	1,4 (2,0)	1,1 (1,8)	1,5 (2,1)	0,087
Caramelos y golosinas	1,4 (1,9)	1,6 (2,3)	1,3 (1,8)	1,5 (2,5)	0,589
Kétchup	1,4 (1,8)	1,5 (1,8)	1,3 (1,8)	1,3 (1,8)	0,616
Mantequilla, margarina y nata	1,2 (1,9)	1,4 (2,0)	1,0 (2,1)	1,4 (2,5)	0,277
Chocolate	1,2 (1,8)	1,8 (2,8) ^a	1,3 (2,4) ^b	1,0 (1,9) ^b	0,001
Aperitivos salados	1,1 (1,4)	1,3 (1,3)	0,9 (1,3)	1,2 (1,5)	0,072
Frutos secos y semillas	1,0 (1,4)	1,3 (1,6) ^a	0,9 (1,4) ^b	1,0 (1,4) ^{ab}	0,034
Mayonesa	0,9 (1,5)	1,0 (1,9)	0,7 (1,2)	0,9 (1,8)	0,169
Untables a base de chocolate o	0,9 (1,5)	1,5 (3,0)	1,2 (4,2)	1,1 (5,0)	0,728
Huevos no fritos	0,9 (1,4)	0,8 (1,4)	0,9 (1,3)	1,3 (3,1)	0,096
Pizza	0,7 (1,0)	0,8 (1,1)	0,7 (1,2)	0,7 (1,1)	0,719
Cereales de desayuno no azucarado	0,6 (1,7)	0,7 (2,4)	1,1 (4,5)	1,0 (4,5)	0,703
Precocinados	0,6 (0,9)	0,9 (2,8)	0,5 (1,0)	0,7 (1,1)	0,210
Fruta con azúcar añadido	0,5 (1,5)	0,4 (1,6)	0,7 (1,7)	0,5 (1,8)	0,340
Bebidas calientes	0,5 (1,4)	0,5 (1,9)	0,7 (2,4)	0,7 (2,1)	0,549
Comida rápida	0,4 (0,6)	0,5 (1,5)	0,3 (0,4)	0,6 (2,8)	0,244

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media y (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia del ANOVA. ^{abc}: letras distintas indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los subconjuntos de categorías.

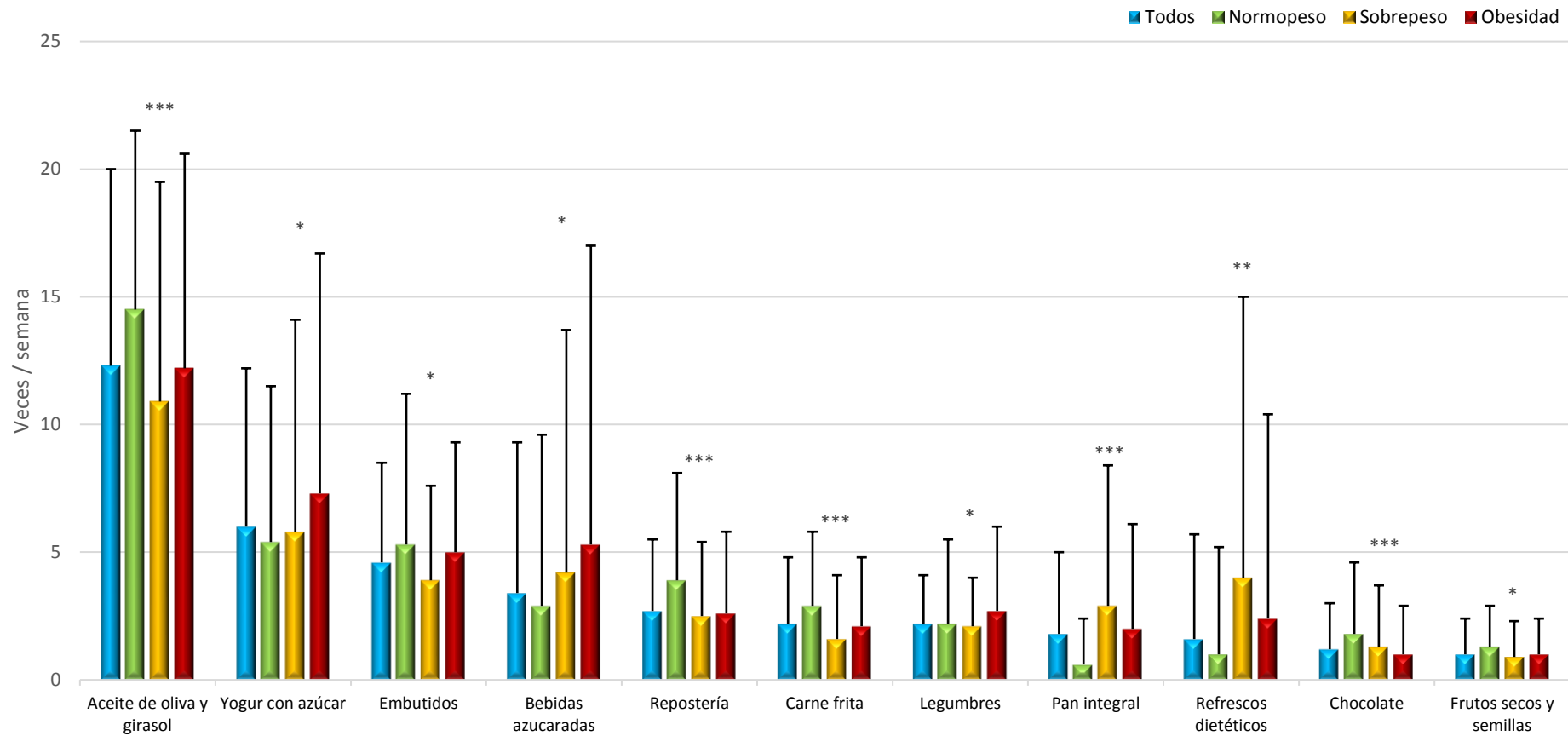


Figura 22. Frecuencias semanales de consumo de alimentos en las categorías ponderales. p: significancia de la prueba de ANOVA comparando frecuencias de consumo de diversos grupos de alimentos entre las categorías ponderales de los sujetos estudiados (valor p). *p≤0,05; **p≤0,01, ***p≤0,001.

Tabla 8. Frecuencias semanales de consumo de alimentos según categoría ponderal y género.

	Todos (n=674)			Normopeso (n=178)			Sobrepeso (n=165)			Obesidad (n=331)		
	Varones (n=307)	Mujeres (n=367)	P	Varones (n=95)	Mujeres (n=83)	P	Varones (n=58)	Mujeres (n=107)	P	Varones (n=154)	Mujeres (n=177)	P
Agua	35,8 (14,3)	34,4 (14,9)	0,561	37,2 (13,4)	36,8 (13,2)	0,837	34,0 (16,7)	33,3 (16,2)	0,799	35,8 (14,1)	33,9 (15,0)	0,237
Pan refinado	17,7 (8,1)	14,9 (8,0)	0,275	17,4 (7,6)	15,3 (7,5)	0,099	18,4 (14,7)	13,7 (8,9)	0,044	18,6 (10,0)	15,9 (10,5)	0,045
Aceite de oliva y girasol	12,2 (7,4)	12,4 (7,9)	0,193	13,3 (6,8)	15,9 (6,9)	0,012	11,7 (9,1)	10,4 (8,2)	0,363	11,9 (8,0)	12,5 (8,7)	0,532
Fruta sin azúcar añadida	9,5 (7,6)	10,1 (7,8)	0,419	9,3 (7,0)	8,6 (6,6)	0,513	9,8 (7,2)	10,7 (8,7)	0,482	9,4 (8,2)	10,4 (7,9)	0,302
Azúcares añadidos	10,4 (8,2)	8,9 (7,0)	0,419	12,4 (8,8)	8,7 (6,2)	0,002	11 (10,3)	9,4 (8,2)	0,279	9,4 (8,8)	8,6 (7,0)	0,364
Leche sin azúcar	9,6 (7,7)	8,6 (6,8)	0,771	9,6 (7,9)	7,5 (6,4)	0,054	9,2 (7,2)	10,5 (8,6)	0,340	9,6 (8,3)	8,2 (6,5)	0,107
Verdura y patata	6,2 (4,0)	6,1 (3,7)	0,118	6 (2,7)	6,3 (3,6)	0,477	7,2 (5,2)	6,4 (3,6)	0,244	6,2 (5,7)	6 (4,0)	0,717
Yogur con azúcar	6,2 (6,1)	5,8 (6,3)	0,003	5,5 (5,8)	5,1 (6,5)	0,663	7,7 (8,3)	4,8 (8,2)	0,039	6,9 (9,3)	7,7 (9,5)	0,456
Carne no frita	5,6 (2,9)	5,6 (3,0)	0,765	5,2 (2,6)	5,6 (3,0)	0,343	6,3 (3,7)	5,4 (3,1)	0,120	5,9 (4,8)	5,8 (4,0)	0,888
Queso	4,7 (4,5)	5,0 (4,5)	0,111	5,2 (4,9)	5,9 (8,4)	0,523	4,1 (5,4)	5,0(5,4)	0,340	4,7 (4,9)	5,3 (5,9)	0,337
Pasta y arroz	4,8 (2,7)	4,8 (2,9)	0,648	4,7 (2,4)	4,6 (3,4)	0,759	5,5 (5,3)	5,5 (6,0)	0,979	5,1 (4,5)	5,1 (4,3)	0,897
Embutidos	4,9 (3,8)	4,4 (4,0)	0,040	4,4 (3,3)	6,3 (7,7)	0,034	5 (4,6)	3,3 (2,9)	0,013	5,4 (4,4)	4,7 (4,3)	0,144
Zumo natural	4,5 (4,4)	4,6 (4,2)	0,095	5,8 (6,9)	4,6 (4,5)	0,191	4 (4,1)	4,6 (6,5)	0,533	4,1 (4,4)	4,8 (4,3)	0,182
Ensalada	3,3 (3,1)	3,9 (3,4)	0,111	3,1 (3,0)	3,6 (3,7)	0,279	3,2 (3,3)	4,5 (5,8)	0,104	3,5 (3,1)	3,9 (2,8)	0,188
Bebidas azucaradas	3,8 (5,9)	3,1 (5,9)	0,037	2,6 (4,3)	3,2 (8,8)	0,569	5,3 (9,8)	3,5 (9,3)	0,279	5,6 (10,9)	5,0 (12,4)	0,693
Leche con azúcar	3,8 (5,9)	2,9 (5,0)	0,120	5,3 (8,8)	4 (5,5)	0,267	4,6 (7,6)	2,3 (4,7)	0,052	3,6 (7,2)	2,9 (6,5)	0,377
Pescado no frito	3,2 (2,4)	3,1 (2,4)	0,337	2,7 (2,1)	3,2 (2,8)	0,254	3,3 (2,6)	3,8 (6,3)	0,585	3,7 (4,8)	3,2 (2,8)	0,256
Repostería	2,8 (2,8)	2,7 (2,7)	0,012	4 (3,7)	3,8 (4,7)	0,836	2,6 (3,1)	2,4 (2,7)	0,791	2,4 (3,2)	2,8 (3,3)	0,268
Yogur sin azúcar	2,0 (4,2)	2,4 (4,5)	0,993	2,3 (4,1)	1,9 (6,1)	0,669	1,7 (3,7)	4,0(8,6)	0,019	2,4 (6,4)	2,3 (4,7)	0,880
Carne frita	2,5 (2,8)	1,9 (2,5)	0,702	3,1 (2,8)	2,7 (3,0)	0,305	1,9 (3,1)	1,5 (2,1)	0,258	2,4 (2,8)	1,9 (2,7)	0,095
Legumbres	2,2 (1,8)	2,2 (2,0)	0,193	1,9 (1,2)	2,6 (4,6)	0,198	1,9 (1,5)	2,2 (2,1)	0,318	2,9 (3,4)	2,6 (3,2)	0,457
Huevos fritos	2,2 (1,6)	2,1 (1,6)	0,071	2,2 (1,4)	2,1 (2,2)	0,711	2,1 (1,5)	2,2 (2,5)	0,759	2,3 (2,1)	2,4 (3,3)	0,648
Patatas fritas	2,1 (2,1)	1,6 (1,9)	0,759	2,6 (3,8)	2 (1,7)	0,208	1,9 (2,9)	1,5 (1,9)	0,364	2,3 (2,5)	1,6 (2,3)	0,007

	Todos (n=674)			Normopeso (n=178)			Sobrepeso (n=165)			Obesidad (n=331)		
	Varones (n=307)	Mujeres (n=367)	p	Varones (n=95)	Mujeres (n=83)	p	Varones (n=58)	Mujeres (n=107)	p	Varones (n=154)	Mujeres (n=177)	p
Pan integral	1,7 (3,0)	1,9 (3,4)	0,264	0,5 (1,5)	0,6 (2,0)	0,787	3,2 (5,9)	2,6 (5,2)	0,576	1,7 (3,6)	2,2 (4,6)	0,306
Cereales de desayuno azucarado	1,7 (2,3)	1,9 (2,5)	0,376	2,1 (2,4)	1,9 (2,5)	0,632	1,4 (2,1)	2,1 (2,5)	0,088	1,6 (2,4)	1,8 (2,4)	0,474
Pescado frito	1,7 (2,0)	1,7 (2,0)	0,148	2,0(1,9)	2,3 (4,5)	0,558	2,5 (6,9)	1,5 (1,8)	0,186	1,7 (2,2)	1,8 (2,2)	0,653
Refrescos dietéticos	1,5 (3,8)	1,7 (4,4)	0,269	0,4 (1,4)	1,7 (5,9)	0,066	4,2 (11,2)	3,9 (11,0)	0,854	1,9 (6,4)	2,7 (9,1)	0,371
Helados	1,4 (2,0)	1,4 (1,9)	0,118	1,6 (2,1)	1,3 (1,8)	0,311	0,9 (1,6)	1,2 (1,8)	0,271	1,5 (2,0)	1,6 (2,1)	0,541
Caramelos y golosinas	1,3 (1,9)	1,4 (1,9)	0,436	1,6 (2,8)	1,5 (1,7)	0,781	1,3 (2,1)	1,3 (1,7)	0,985	1,3 (2,2)	1,6 (2,6)	0,187
Kétchup	1,5 (1,9)	1,3 (1,7)	0,317	1,6 (1,9)	1,4 (1,6)	0,401	1,7 (2,3)	1,1 (1,5)	0,066	1,4 (1,9)	1,3 (1,8)	0,545
Mantequilla, margarina y nata	1,2 (1,9)	1,2 (1,9)	0,406	1,2 (1,7)	1,5 (2,4)	0,403	0,9 (1,7)	1,2 (2,3)	0,412	1,5 (3,0)	1,3 (2,1)	0,582
Chocolate	1,2 (1,8)	1,2 (1,9)	0,676	1,8 (2,5)	1,9 (3,2)	0,791	1,0 (1,7)	1,4 (2,7)	0,327	0,9 (1,6)	1,1 (2,1)	0,314
Aperitivos salados	1,2 (1,4)	1,1 (1,3)	0,875	1,3 (1,3)	1,2 (1,3)	0,752	1,2 (1,5)	0,8 (1,1)	0,062	1,1 (1,5)	1,2 (1,4)	0,735
Frutos secos y semillas	1,0 (1,4)	1,1 (1,4)	0,852	1,3 (1,7)	1,3 (1,6)	0,770	0,9 (1,5)	0,9 (1,3)	0,992	0,9 (1,2)	1,2 (1,5)	0,114
Mayonesa	0,7 (1,3)	1,0 (1,6)	0,541	0,7 (1,1)	1,4 (2,5)	0,021	0,8 (1,4)	0,6 (1,1)	0,335	0,7 (1,4)	1,1 (2,1)	0,055
Untables a base de chocolate o nueces	0,9 (1,5)	0,9 (1,5)	0,770	1,3 (1,7)	1,6 (4,0)	0,579	0,7 (1,4)	1,5 (5,1)	0,265	1,6 (7,1)	0,7 (1,8)	0,152
Huevos no fritos	1,0 (1,4)	0,9 (1,3)	0,031	0,8 (1,3)	0,8 (1,5)	0,839	1,0 (1,5)	0,9 (1,2)	0,689	1,7 (4,1)	0,9 (1,6)	0,028
Pizza	0,7 (1,0)	0,7 (1,0)	0,763	0,9 (1,2)	0,7 (0,9)	0,224	0,7 (0,9)	0,7 (1,3)	0,687	0,7 (1,1)	0,7 (1,1)	0,772
Cereales de desayuno no azucarados	0,6 (1,7)	0,7 (1,8)	0,732	0,4 (1,4)	1,1 (3,2)	0,055	1,1 (2,9)	1,1 (5,2)	0,962	1,1 (5,0)	0,9 (4,0)	0,733
Precocinados	0,7 (0,9)	0,6 (0,9)	0,949	1,1 (3,7)	0,6 (1,0)	0,232	0,4 (0,7)	0,6 (1,1)	0,272	0,7 (0,9)	0,8 (1,2)	0,830
Fruta con azúcar añadido	0,4 (1,2)	0,6 (1,6)	0,341	0,5 (2,0)	0,2 (0,7)	0,162	0,4 (1,1)	0,8 (1,9)	0,095	0,4 (1,3)	0,7 (2,1)	0,132
Bebidas calientes	0,6 (1,9)	0,7 (2,2)	0,659	0,4 (1,2)	0,7 (2,4)	0,313	0,2 (0,8)	1,0 (2,8)	0,010	1 (2,5)	0,6 (1,6)	0,094
Comida rápida	0,4 (0,6)	0,4 (0,6)	0,254	0,6 (1,9)	0,3 (0,4)	0,118	0,4 (0,4)	0,3 (0,4)	0,193	0,8 (4,0)	0,5 (0,8)	0,446

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media y (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba t de Student (valor p).

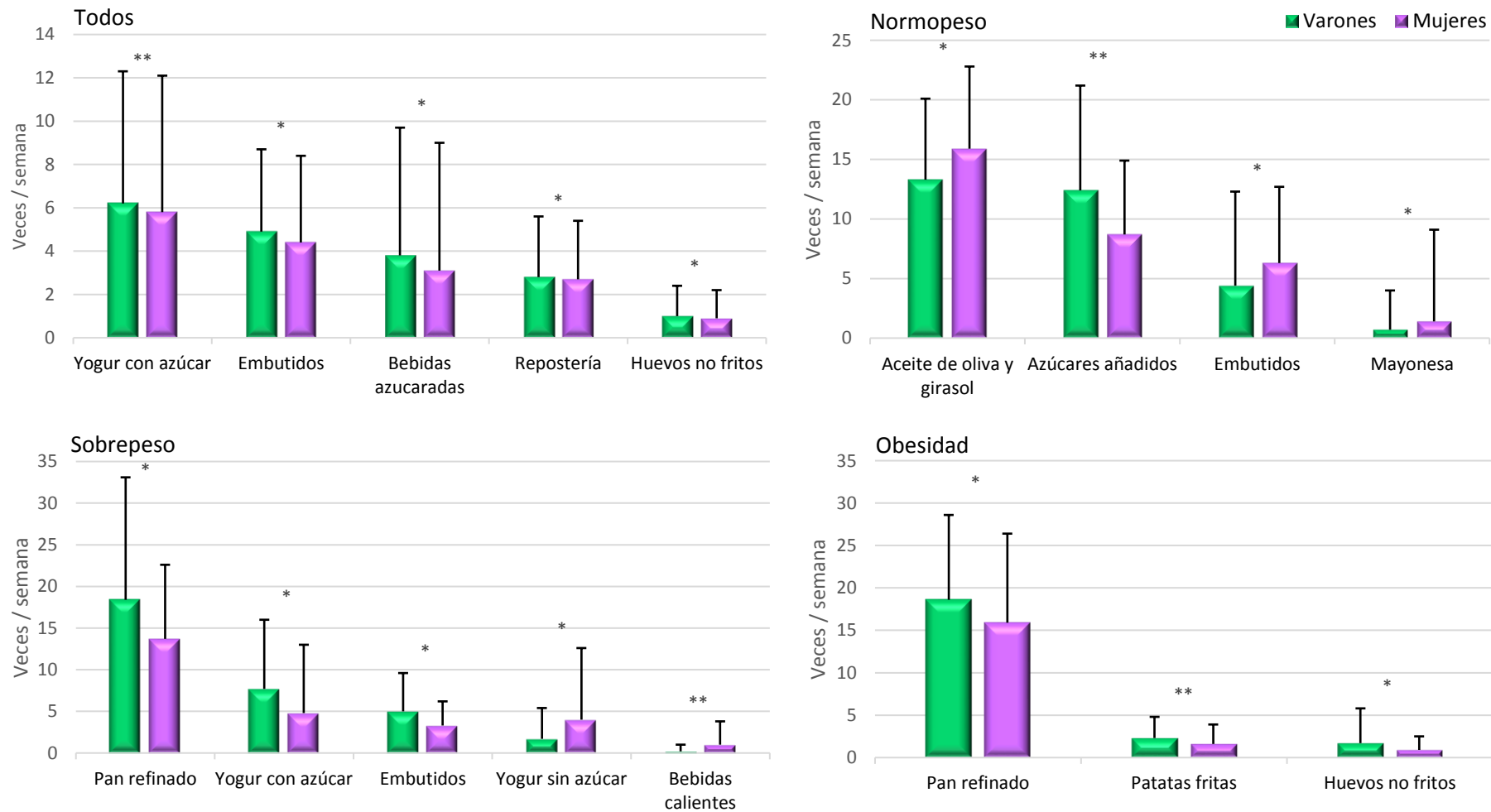


Figura 23. Frecuencias semanales de consumo de alimentos en las categorías de género, según categoría ponderal. p: significancia de la prueba t de Student (valor p). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

Tabla 9. Frecuencias semanales de consumo de alimentos según categoría ponderal y edad.

	Todos (n=674)			Normopeso (n=178)			Sobrepeso (n=165)			Obesidad (n=331)		
	5-11 años (n=439)	12-16 años (n=235)	P	5-11 años (n=122)	12-16 años (n=56)	P	5-11 años (n=98)	12-16 años (n=67)	P	5-11 años (n=219)	12-16 años (n=112)	P
Agua	35,7 (14,3)	33,7(15,3)	0,090	37,5 (12,6)	36 (14,6)	0,489	34,9 (16,2)	31,6 (16,5)	0,207	35,2 (14,3)	34,0 (15,2)	0,469
Pan refinado	16,5 (8,3)	15,5 (7,9)	0,129	17,0 (6,9)	15 (9,0)	0,155	17,4 (12,9)	11,6 (7,2)	0,016	16,7 (9,7)	18,1 (11,5)	0,309
Aceite de oliva y girasol	13,0 (7,8)	11,0 (7,2)	0,001	14,7 (6,8)	14,1 (7,3)	0,630	12,1 (8,5)	9,1 (8,4)	0,029	12,8 (8,9)	11,0 (7,2)	0,041
Fruta sin azúcar añadida	9,9 (7,4)	9,6 (8,2)	0,653	9,6 (6,9)	7,8 (6,5)	0,117	10,0 (7,3)	11,0 (9,4)	0,463	10,0 (7,8)	9,8 (8,6)	0,828
Azúcares añadidos	9,6 (7,4)	9,4 (8,0)	0,683	10,7 (7,4)	10,5 (8,9)	0,892	11,0 (8,9)	8,4 (8,9)	0,084	8,5 (7,2)	9,8 (8,9)	0,182
Leche sin azúcar	9,2 (7,1)	8,7 (7,6)	0,337	8,8 (7,4)	8,3 (7,1)	0,649	10,1 (7,9)	9,9 (8,7)	0,850	9,1 (6,9)	8,4 (8,4)	0,406
Verdura y patata	6,3 (3,8)	5,9 (3,9)	0,174	6,4 (3,4)	5,7 (2,6)	0,178	7,0 (4,2)	6,2 (4,4)	0,226	6,0 (4,1)	6,2 (6,3)	0,742
Yogur con azúcar	6,5 (6,3)	5,1 (5,9)	0,006	5,6 (6,0)	4,9 (6,4)	0,513	5,7 (5,6)	6,0 (11,3)	0,843	7,9 (9,1)	6,1 (9,9)	0,109
Carne no frita	5,5 (3,0)	5,6 (2,9)	0,842	5,3 (2,9)	5,7 (2,5)	0,422	5,4 (3,1)	6,3 (3,7)	0,089	6,1 (4,8)	5,4 (3,4)	0,173
Queso	4,8 (4,5)	5,1 (4,6)	0,454	5,5 (6,8)	5,5 (6,8)	0,993	4,7 (4,7)	4,7 (6,3)	0,982	4,8 (5,1)	5,7 (6,2)	0,176
Pasta y arroz	4,8 (3,0)	4,7 (2,6)	0,619	4,9 (3,1)	4,2 (2,2)	0,180	5,4 (5,2)	5,6 (6,6)	0,784	5,2 (5,0)	4,9 (2,9)	0,603
Embutidos	5,0 (4,2)	4,0 (3,2)	0,001	5,9 (6,7)	3,9 (3,2)	0,035	4,4 (4,0)	3,2 (3,0)	0,049	5,2 (4,8)	4,6 (3,3)	0,150
Zumo natural	4,6 (4,1)	4,5 (4,6)	0,929	4,6 (4,0)	6,7 (8,6)	0,091	4,9 (6,6)	3,7 (4,1)	0,219	4,6 (4,5)	4,2 (4,2)	0,479
Ensalada	3,5 (3,3)	3,8 (3,3)	0,358	3,3 (3,4)	3,3 (3,4)	0,901	3,8 (3,9)	4,4 (6,6)	0,515	3,5 (3,0)	0,4 (2,9)	0,173
Bebidas azucaradas	3,0 (5,5)	4,1 (6,6)	0,031	2,5 (6,6)	3,6 (7,0)	0,298	3,3 (8,3)	5,3 (10,9)	0,225	4,9 (11,1)	6,1 (12,8)	0,351
Leche con azúcar	3,2 (5,2)	3,5 (5,7)	0,527	4,3 (6,1)	5,5 (10,1)	0,360	2,5 (4,4)	4,2 (7,8)	0,129	3,2 (6,5)	3,5 (7,4)	0,700
Pescado no frito	3,2 (2,4)	3,0 (2,4)	0,341	3,1 (2,5)	2,6 (2,1)	0,288	3,0 (2,6)	4,5 (7,7)	0,158	3,6 (4,2)	3,1 (2,9)	0,202
Repostería	2,7 (2,7)	2,8 (2,9)	0,853	3,6 (3,1)	4,6 (5,9)	0,253	2,5 (2,7)	2,4 (3,3)	0,872	2,6 (3,0)	2,6 (3,6)	0,859
Yogur sin azúcar	2,1 (4,2)	2,4 (4,8)	0,390	2,2 (5,4)	2,0 (4,4)	0,793	2,8 (6,3)	3,8 (8,6)	0,434	2,0 (4,6)	3,0 (7,1)	0,205
Carne frita	2,3 (2,6)	1,9 (2,6)	0,076	3,2 (3,2)	2,3 (2,2)	0,029	1,8 (2,1)	1,5 (3,0)	0,451	2,1 (2,6)	2,1 (2,9)	0,847
Legumbres	2,3 (2,0)	2,1 (1,8)	0,358	2,4 (3,9)	1,7 (0,9)	0,165	2,1 (2,0)	2,1 (1,8)	0,810	2,8 (3,6)	2,5 (2,6)	0,374
Huevos fritos	2,1 (1,7)	2,1 (1,4)	0,981	2,2 (2,0)	2,0 (1,4)	0,643	2,4 (2,6)	1,9 (1,2)	0,141	2,2 (2,2)	2,7 (3,7)	0,162
Patatas fritas	1,8 (2,0)	1,9 (2,2)	0,536	2,3 (3,5)	2,3 (1,9)	0,997	1,6 (1,9)	1,8 (2,8)	0,528	1,9 (2,3)	2,0 (2,7)	0,684
Pan integral	1,7 (3,0)	2,0 (3,6)	0,245	0,6 (1,6)	0,5 (2,2)	0,856	2,3 (4,4)	3,9 (7,1)	0,215	1,9 (3,7)	2,2 (4,9)	0,599

	Todos (n=674)			Normopeso (n=178)			Sobrepeso (n=165)			Obesidad (n=331)		
	5-11 años (n=439)	12-16 años (n=235)	P	5-11 años (n=122)	12-16 años (n=56)	P	5-11 años (n=98)	12-16 años (n=67)	P	5-11 años (n=219)	12-16 años (n=112)	P
Cereales de desayuno azucarado	1,8 (2,4)	1,8 (2,4)	0,829	2,0 (2,4)	2,1 (2,5)	0,798	1,6 (2,2)	2,3 (2,6)	0,087	1,9 (2,5)	1,4 (2,2)	0,063
Pescado frito	1,8 (2,0)	1,6 (2,0)	0,239	2,3 (3,8)	1,9 (1,8)	0,496	1,7 (1,8)	2,2 (6,5)	0,462	1,8 (2,2)	1,5 (2,2)	0,276
Refrescos dietéticos	1,4 (3,8)	2,0 (4,6)	0,089	1,0 (4,7)	1,0 (2,8)	0,950	3,6 (10,8)	4,6 (11,4)	0,560	1,9 (7,0)	3,2 (9,6)	0,224
Helados	1,5 (2,0)	1,3 (1,9)	0,361	1,4 (2,0)	1,6 (2,0)	0,950	1,2 (1,9)	1,1 (1,6)	0,385	1,6 (2,1)	1,3 (2,0)	0,229
Caramelos y golosinas	1,4 (1,9)	1,3 (1,8)	0,279	1,9 (2,7)	0,8 (1,0)	0,548	1,3 (1,8)	1,4 (2,0)	0,762	1,5 (2,7)	1,4 (2,0)	0,920
Kétchup	1,5 (1,8)	1,2 (1,7)	0,067	1,6 (1,8)	1,3 (1,6)	0,337	1,5 (1,8)	1,1 (1,8)	0,169	1,4 (1,8)	1,2 (1,7)	0,328
Mantequilla, margarina y nata	1,2 (1,9)	1,2 (2,0)	0,765	1,3 (1,8)	1,6 (2,6)	0,354	1,1 (1,8)	1,0 (2,7)	0,948	1,4 (2,5)	1,3 (2,6)	0,722
Chocolate	1,3 (1,9)	1,1 (1,7)	0,121	2,0 (3,1)	1,4 (2,0)	0,190	1,4 (2,9)	1,0 (1,5)	0,177	1,1 (2,0)	0,9 (1,5)	0,488
Aperitivos salados	1,2 (1,3)	1,1 (1,4)	0,583	1,3 (1,2)	1,3 (1,5)	0,947	1,0 (1,3)	0,9 (1,2)	0,493	1,2 (1,4)	1,2 (1,5)	0,934
Frutos secos y semillas	1,0 (1,3)	1,1 (1,5)	0,626	1,4 (1,7)	1,1 (1,6)	0,187	0,9 (1,4)	0,8 (1,3)	0,686	0,9 (1,3)	1,3 (1,6)	0,054
Mayonesa	0,9 (1,5)	0,8 (1,4)	0,380	1,0 (2,0)	1,0 (1,5)	0,962	0,7 (1,2)	0,6 (1,2)	0,681	1,0 (2,0)	0,8 (1,4)	0,257
Untables a base de chocolate o nueces	1,0 (1,6)	0,7 (1,4)	0,011	1,4 (1,7)	1,5 (4,8)	0,870	1,8 (5,4)	0,3 (0,6)	0,007	1,0 (4,9)	1,3 (5,2)	0,640
Huevos no fritos	0,9 (1,3)	1,0 (1,4)	0,099	0,8 (1,4)	0,9 (1,4)	0,420	0,8 (1,3)	1,1 (1,4)	0,247	1,2 (3,3)	1,3 (2,7)	0,777
Pizza	0,7 (1,0)	0,7 (1,0)	0,382	0,7 (0,9)	0,9 (1,5)	0,486	0,9 (1,4)	0,5 (0,7)	0,030	0,7 (1,0)	0,7 (1,2)	0,920
Cereales de desayuno no azucarados	0,6 (1,7)	0,7 (1,8)	0,258	0,5 (2,1)	1,2 (3,0)	0,125	1,1 (5,4)	1,0 (2,9)	0,938	1,2 (4,9)	0,7 (3,5)	0,365
Precocinados	0,7 (0,9)	0,6 (0,9)	0,152	1,0 (3,3)	0,5 (1,1)	0,126	0,6 (0,9)	0,5 (1,1)	0,417	0,7 (0,9)	0,9 (1,4)	0,220
Fruta con azúcar añadido	0,5 (1,4)	0,5 (1,5)	0,747	0,4 (1,8)	0,3 (1,0)	0,586	0,6 (1,5)	0,8 (1,9)	0,326	0,6 (1,9)	0,4 (1,5)	0,314
Bebidas calientes	0,5 (1,3)	0,7 (1,6)	0,022	0,4 (1,2)	0,8 (2,8)	0,294	0,5 (2,1)	1,0 (2,7)	0,194	0,7 (2,1)	0,9 (2,1)	0,296
Comida rápida	0,4 (0,6)	0,4 (0,5)	0,401	0,5 (1,8)	0,4 (0,5)	0,570	0,4 (0,5)	0,2 (0,3)	0,026	0,7 (3,4)	0,5 (0,7)	0,492

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba t de Student (valor p).

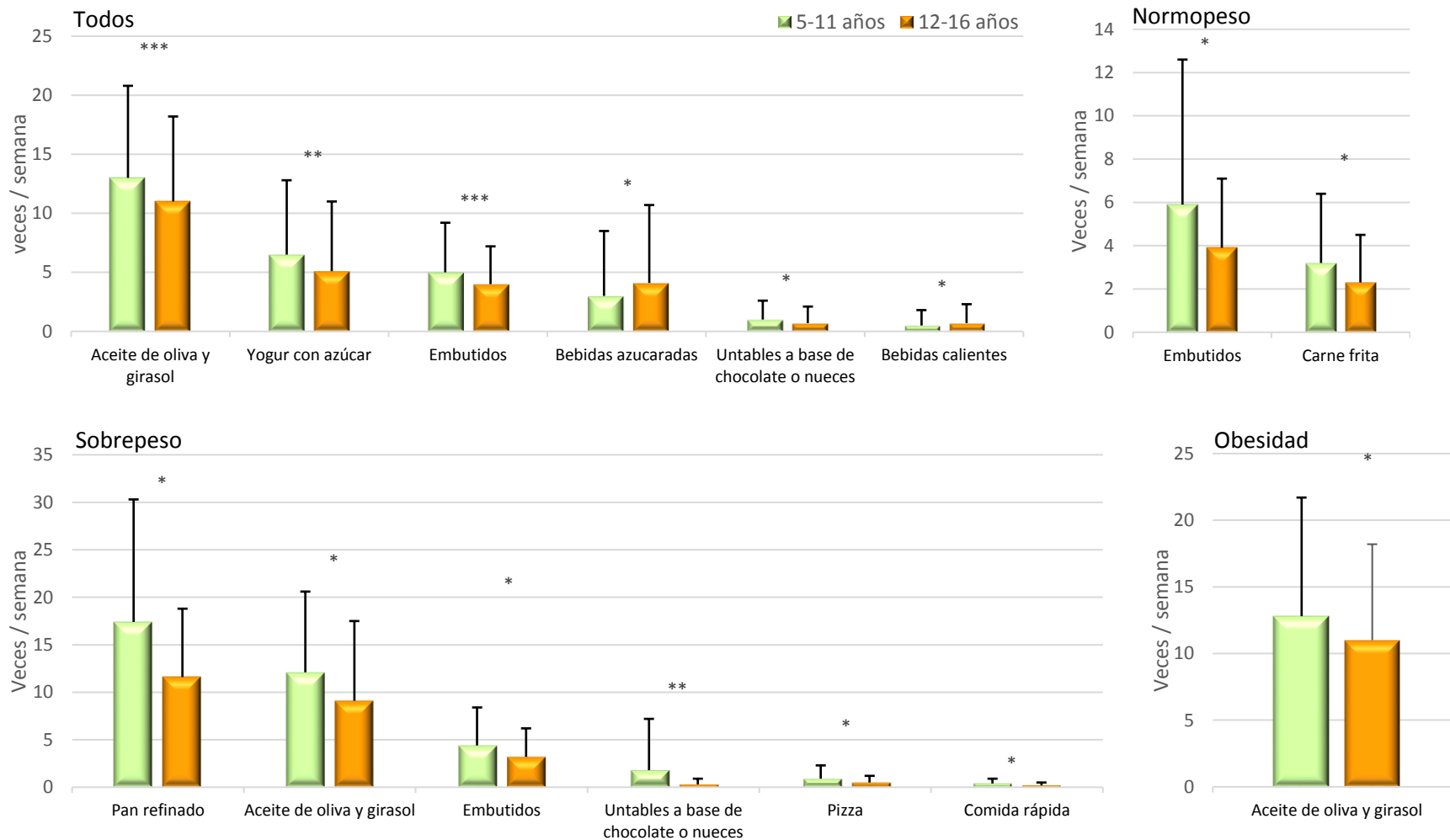


Figura 24. Frecuencias semanales de consumo de alimentos en las categorías de edad, según las categorías ponderales. p: significancia de la prueba t de Student (valor p). *p≤0,05; **p≤0,01, ***p≤0,001.

CLÚSTERES DIETÉTICOS

Frecuencias de consumo de alimentos

El proceso de identificación de clústeres se realizó tal y como se ha descrito previamente en el apartado de metodología. Los clústeres se identificaron en base a los valores de las frecuencias relativas de consumo de los grupos de alimentos para cada uno de los sujetos de estudio. Tras aplicar el método de Ward se identificó una solución de dos clústeres. Los dos clústeres originados por el método de K-medias se caracterizaron por una estabilidad excelente, determinada por un valor del coeficiente kappa (κ) de Cohen de 0,95. Además, en la selección de la solución final de 2 clústeres se tuvo en cuenta la interpretabilidad y la proporción de población en cada clúster: 403 (59,8%) y 271 (40,2%). Con el objetivo de describir visualmente cada clúster y facilitar su comparación, se construyeron (en Excel®) los gráficos de radar que muestran las medias de las FRCA (puntuaciones Z) para cada uno de los dos patrones dietéticos resultantes, que podemos ver más abajo (**Figuras 25 y 26**). Los clústeres se etiquetaron en base su patrón de FRCA, comparando además los valores de las medias y desviaciones estándar de cada clúster que se pueden observar en la siguiente tabla (**Tabla 10**), y teniendo en cuenta la literatura previa, como clúster “Occidental - Saludable” (OS) y clúster “Procesado y Dulce” (PD).

En el clúster OS se observó que las FRCA más elevadas fueron para: ensalada, fruta sin azúcar, bebidas calientes, pescado no frito, cereales de desayuno sin azúcar, refrescos dietéticos, leche sin azúcar, pan integral, huevos no fritos, yogur sin azúcar, fruta con azúcar, verdura y patata. Por otro lado, las FRCA más bajas que se observaron en este mismo clúster para: aperitivos salados, aceites de oliva y girasol, precocinados, untables a base de chocolate y nueces, carne frita, frutos secos y olivas, patatas fritas, ketchup, embutidos, pizza, chocolate, azúcares añadidos, repostería, helados, y comida rápida.

En el clúster PD, se observó que las FRCA más elevadas fueron para: aperitivos salados, patatas fritas, precocinados, untables a base de chocolate y nueces, carne frita, frutos secos y nueces, embutidos, comida rápida, pizza, azúcares añadidos, mayonesa, caramelos y golosinas, repostería, chocolate, leche azucarada, pescado frito, ketchup, pan refinado. Por otro lado, las FRCA más bajas que se observaron en este mismo clúster para: fruta sin azúcar, ensalada, bebidas calientes, cereales de desayuno sin azúcar, pan integral, refrescos dietéticos, leche sin azúcar, yogur sin azúcar, pescado no frito, verdura y patata.

Además, se observó que la mayoría de las FRCA son diferentes entre los clústeres:

- $p < 0,001$: ensalada; fruta sin azúcares añadidos; bebidas calientes; pescado no frito; cereales de desayuno no azucarados; refrescos dietéticos; pan integral; mantequilla, margarina y nata; pan refinado; mayonesa; leche con azúcar; pescado frito; comida rápida; caramelos y golosinas; helados; repostería; azúcares añadidos; chocolate; pizza; embutidos; patatas fritas; frutos secos y semillas; carne frita; untables a base de chocolate o nueces; precocinados; aceite de oliva y girasol; aperitivos salados.
- $p < 0,010$: leche sin azúcar; yogur sin azúcar; fruta con azúcar añadido; zumo natural; yogur con azúcar; huevos fritos.
- $p < 0,050$: huevos no fritos; verdura y patata; legumbres.

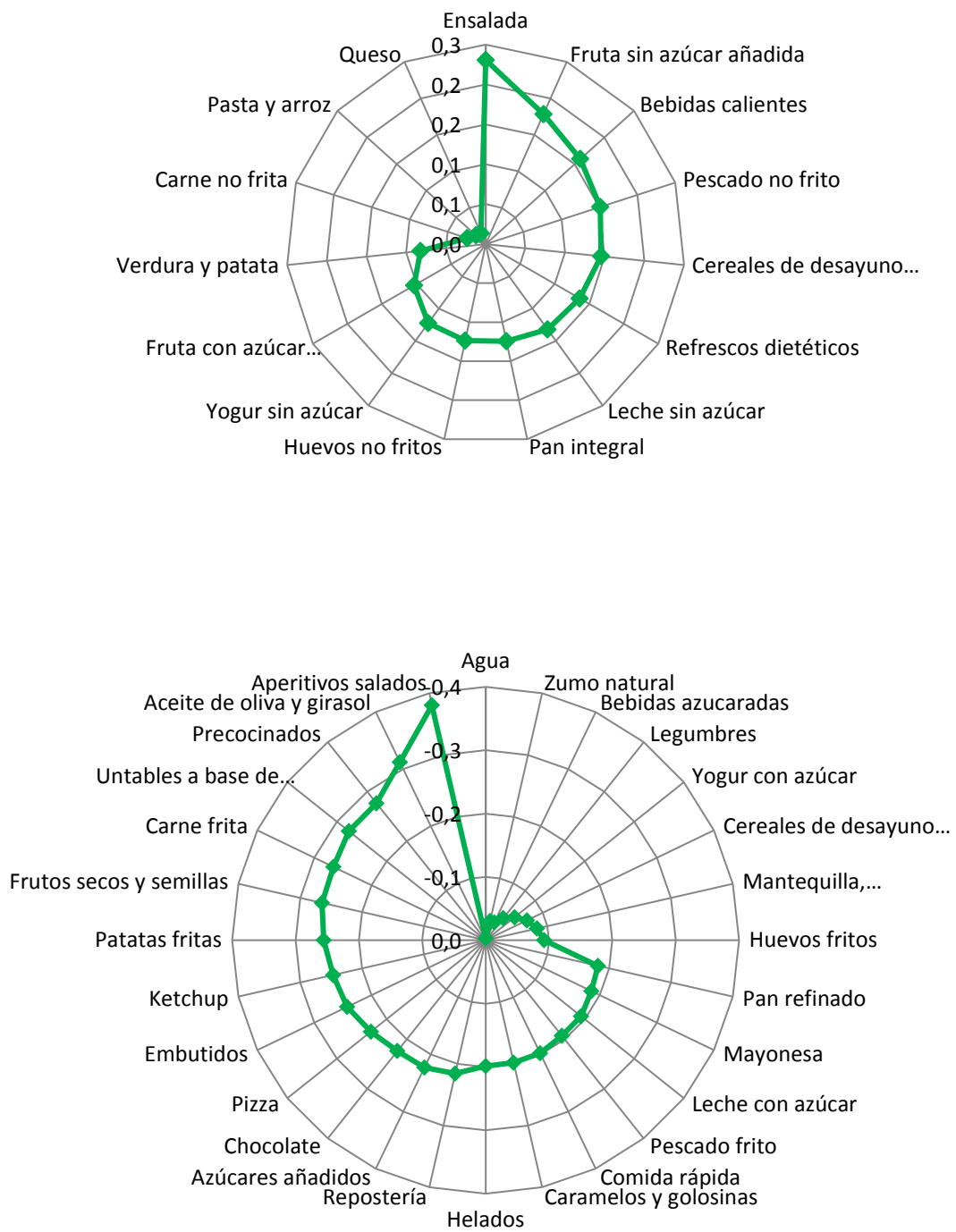


Figura 25. Frecuencias relativas de consumo de alimentos del clúster “occidental – saludable”.

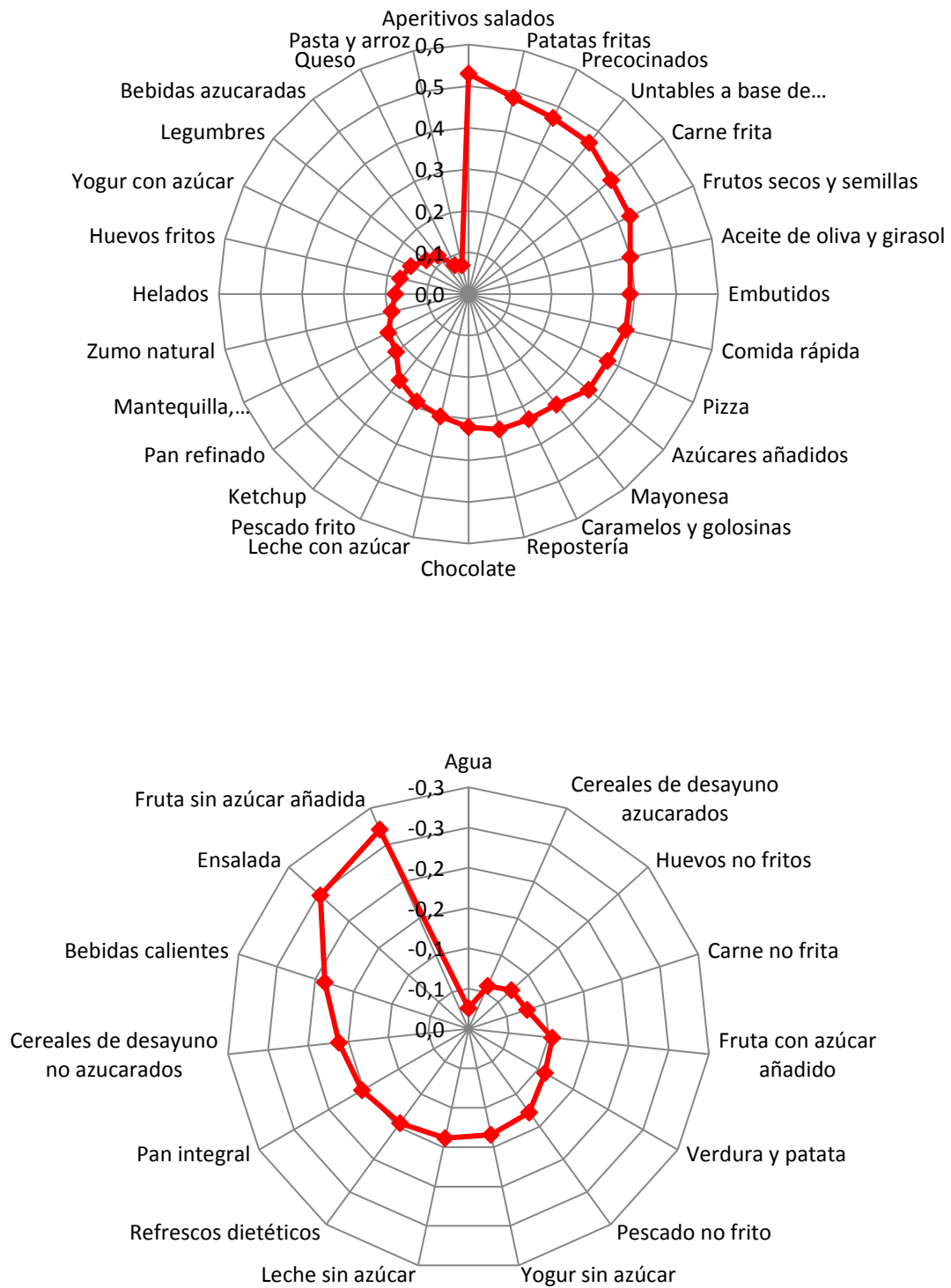


Figura 26. Frecuencias relativas de consumo de alimentos del clúster “procesado y dulce”.

Tabla 10. Frecuencias de consumo de alimentos según pertenencia a clústeres.

	Occidental- saludable (n=403)		Procesado y dulce (n=271)		p
	Veces / semana	Puntuación Z	Veces / semana	Puntuación Z	
Ensalada	4,2 (3,5)	0,2 (1,1)	2,7 (2,6)	-0,2 (0,8)	<0,001
Fruta sin azúcar añadida	11,2 (8,0)	0,2 (1,1)	7,8 (6,7)	-0,3 (0,9)	<0,001
Bebidas calientes	0,8 (1,7)	0,2 (1,2)	0,3 (0,9)	-0,2 (0,6)	<0,001
Pescado no frito	3,4 (2,4)	0,2 (1,0)	2,7 (2,3)	-0,1 (1,0)	<0,001
Cereales de desayuno no azucarados	0,8 (1,9)	0,1 (1,2)	0,3 (1,3)	-0,2 (0,8)	<0,001
Refrescos dietéticos	2,1 (4,8)	0,1 (1,2)	0,9 (2,6)	-0,1 (0,7)	<0,001
Leche sin azúcar	9,8 (6,9)	0,1 (1,0)	7,9 (7,5)	-0,1 (1,1)	0,001
Pan integral	2,1 (3,4)	0,1 (1,1)	1,3 (2,9)	-0,2 (0,9)	<0,001
Huevos no fritos	1 (1,4)	0,1 (1,1)	0,8 (1,3)	-0,1 (1,0)	0,014
Yogur sin azúcar	2,7 (4,8)	0,1 (1,1)	1,6 (3,6)	-0,1 (0,9)	0,001
Fruta con azúcar añadido	0,6 (1,7)	0,1 (1,2)	0,3 (1,0)	-0,1 (0,7)	0,006
Verdura y patata	6,4 (4,0)	0,1 (1,1)	5,7 (3,6)	-0,1 (0,9)	0,015
Carne no frita	5,7 (2,9)	0,0(1,0)	5,1 (3,1)	-0,1 (1,0)	0,202
Pasta y arroz	4,7 (2,9)	0,0(1,1)	4,9 (2,8)	0,1 (1,0)	0,505
Queso	4,8 (4,5)	0,0(1,0)	5,0 (4,6)	0,1 (1,0)	0,446
Agua	35,2(14,5)	0,0(1,0)	34,8(15)	0,0(1,0)	0,772
Zumo natural	4,2 (4,3)	0,0(1,0)	5,1 (4,2)	0,2 (1,0)	0,006
Bebidas azucaradas	3,1 (5,9)	0,0(1,0)	3,9 (5,9)	0,1 (1,0)	0,660
Legumbres	2,1 (1,8)	0,0(1,0)	2,4 (2,0)	0,1 (1,1)	0,029
Yogur con azúcar	5,5 (6,1)	-0,1 (1,0)	6,8 (6,3)	0,2 (1,0)	0,008
Cereales de desayuno azucarado	1,8 (2,4)	-0,1 (0,8)	1,9 (2,4)	-0,1 (0,8)	0,819
Mantequilla, margarina y nata	1 (1,7)	-0,1 (0,9)	1,5 (2,1)	0,2 (1,1)	<0,001
Huevos fritos	2 (1,5)	-0,1 (1,0)	2,4 (1,6)	0,2 (1,1)	0,001
Pan refinado	14,8 (7,2)	-0,2 (0,9)	18,1 (9,0)	0,2 (1,1)	<0,001
Mayonesa	0,6 (1,0)	-0,2 (0,7)	1,3 (1,8)	0,3 (1,3)	<0,001
Leche con azúcar	2,3 (4,0)	-0,2 (0,8)	4,9 (6,7)	0,3 (1,2)	<0,001
Pescado frito	1,4 (1,8)	-0,2 (0,9)	2,3 (2,1)	0,3 (1,1)	<0,001
Comida rápida	0,3 (0,4)	-0,2 (0,7)	0,6 (0,7)	0,4 (1,3)	<0,001
Caramelos y golosinas	1,0 (1,5)	-0,2 (0,8)	1,9 (2,2)	0,3 (1,2)	<0,001
Helados	1,0 (1,6)	-0,2 (0,6)	2,0 (2,3)	0,2 (0,9)	<0,001
Repostería	2,1 (2,3)	-0,2 (0,8)	3,7 (3,1)	0,3 (1,1)	<0,001
Azúcares añadidos	7,8 (5,7)	-0,2 (0,8)	12,2 (9,1)	0,4 (1,2)	<0,001
Chocolate	0,8 (1,4)	-0,2 (0,8)	1,8 (2,1)	0,3 (1,2)	<0,001
Pizza	0,5 (0,8)	-0,2 (0,8)	1,1 (1,2)	0,4 (1,2)	<0,001
Embutidos	3,6 (3,1)	-0,2 (0,8)	6,1 (4,5)	0,4 (1,2)	<0,001
Kétchup	0,9 (1,4)	-0,2 (0,6)	2,1 (2,0)	0,3 (0,9)	<0,001
Patatas fritas	1,3 (1,8)	-0,3 (0,9)	2,7 (2,1)	0,5 (1,0)	<0,001
Frutos secos y semillas	0,7 (1,1)	-0,3 (0,8)	1,6 (1,6)	0,4 (1,2)	<0,001
Carne frita	1,4 (2,2)	-0,3 (0,8)	3,3 (2,9)	0,4 (1,1)	<0,001
Untables a base de chocolate o nueces	0,4 (0,9)	-0,3 (0,6)	1,5 (2,0)	0,5 (1,3)	<0,001
Precocinados	0,4 (0,6)	-0,3 (0,7)	1,0 (1,1)	0,5 (1,3)	<0,001
Aceite de oliva y girasol	10,1 (6,9)	-0,3 (0,9)	15,5 (7,7)	0,4 (1,0)	<0,001
Aperitivos salados	0,6 (0,8)	-0,4 (0,6)	1,9 (1,6)	0,5 (1,1)	<0,001

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la t de Student (valor p).

Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento

Para determinar la distribución de los principales parámetros sociodemográficos de los clústeres, se construyó la **Tabla 11**, donde encontramos, que en comparación con el clúster PD, el clúster OS mostró una edad mayor, así como una proporción mayor de sujetos de entre 12 y 16 años, con sobrepeso y con obesidad, púberes, activos deportivamente y de Santiago.

Efecto del género

Para estudiar el efecto del género sobre los anteriores parámetros, en la **Tabla 12** encontramos su distribución enfrentada por cada clúster para cada uno de los segmentos de género. Encontramos en el clúster OS, en comparación con los del clúster PD:

- en el subgrupo de varones: mayor proporción de sujetos con sobrepeso y con obesidad, activos deportivamente y de Santiago,
- en el grupo de mujeres: mayor edad, y mayor proporción de sujetos de 12 a 16 años, púberes, de Santiago, con sobrepeso, y una menor proporción con normopeso.

Efecto de la edad

Asimismo, para estudiar el efecto de la edad sobre los parámetros de la tabla 11, se construyó la **Tabla 13**, que muestra que, en comparación con los del clúster PD, en el clúster OS se observó:

- en el subgrupo de 5 a 11 años: menor proporción con normopeso, y mayor de Santiago,
- en el grupo de 12 a 16 años: mayor proporción de sujetos con sobrepeso y de Santiago.

Efecto de la edad y el género

Para estudiar el efecto conjunto de la edad y el género de forma simultánea, las **Tablas 14 y 15** muestran las diferencias entre los clústeres por cada subgrupo de edad, en varones y en mujeres, respectivamente. En comparación con el clúster PD, en el clúster OS encontramos:

- en el subgrupo de varones de 5 a 11 años: menor proporción de sujetos con normopeso y mayor con sobrepeso, con nivel medio de educación materna y de Santiago,
- en el grupo de varones de 12 a 16 años: mayor proporción de sujetos activos deportivamente y de Santiago,
- en el subgrupo de mujeres de 5 a 11 años: menor proporción de sujetos con normopeso, y mayor de Santiago,
- en el grupo de mujeres de 12 a 16 años: sujetos con mayor edad, y mayor proporción con sobrepeso y de Santiago.

Efecto del estadio puberal

En las **Figuras 27-31** podemos observar la distribución de los estadios de Tanner en cada cluster, encontrando diferencias significativas ($\chi^2=9,703$, $p=0,046$), debidas a una menor proporción de sujetos con un estadio V en el cluster OS. Sin embargo, no observamos diferencias entre clústeres en los subgrupos de mujeres ($\chi^2=9,082$, $p=0,058$), hombres ($\chi^2=4,228$, $p=0,384$), ni grupos etarios de 5 a 11 años ($\chi^2=3,034$, $p=0,574$), ni de 12 a 16 años ($\chi^2=4,653$, $p=0,327$).

Tabla 11. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según pertenencia a clústeres.

	Todos (n=674)	Occidental – saludable (n=403)	Procesado y dulce (n=271)	χ^2	p
Género				1,824	0,102
Varones	307 (45,5%)	175 (43,4%)	132 (48,7%)		
Mujeres	367 (54,5%)	228 (56,6%)	139 (51,3%)		
Edad (años)	10,7 (2,5)	10,9 (2,5)	10,3 (2,5)		0,002
Grupo de edad				8,311	0,004
De 5 a 11 años	439 (65,1%)	245 (60,8%)	194 (71,6%)		
De 12 a 16 años	235 (34,9%)	158 (39,2%)	77 (28,4%)		
Estadío ponderal				25,628	<0,001
Normopeso	178 (26,4%)	80 (19,9%)	98 (36,2%)		
Sobrepeso	165 (24,5%)	117 (29,0%)	48 (17,7%)		
Obesidad	331 (49,1%)	206 (51,1%)	125 (46,1%)		
Grupo puberal				5,636	0,019
Prepúberes	333 (49,4%)	184 (45,7%)	149 (55,0%)		
Púberes	341 (50,6%)	2119 (54,3%)	122 (45,0%)		
Educación materna				2,487	0,288
Nivel bajo	58 (8,9%)	29 (7,5%)	29 (11,1%)		
Nivel medio	480 (73,8%)	291 (75,0%)	189 (72,1%)		
Nivel alto	112 (17,2%)	68 (17,5%)	44 (16,8%)		
Práctica deportiva				6,954	0,010
No activo	106 (15,8%)	51 (12,8%)	55 (20,4%)		
Activo	563 (84,2%)	348 (87,2%)	215 (79,6%)		
Origen				85,346	<0,001
Santiago	373 (55,3%)	281 (69,7%)	92 (33,9%)		
Zaragoza	255 (37,8%)	107 (26,6%)	148 (54,6%)		
Córdoba	46 (6,8%)	15 (3,7%)	31 (11,4%)		

Los valores para las variables nominales o categóricas se expresan como tamaño muestral y porcentaje sobre la muestra; los valores para las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y de la t de Student para las variables continuas (valor p).

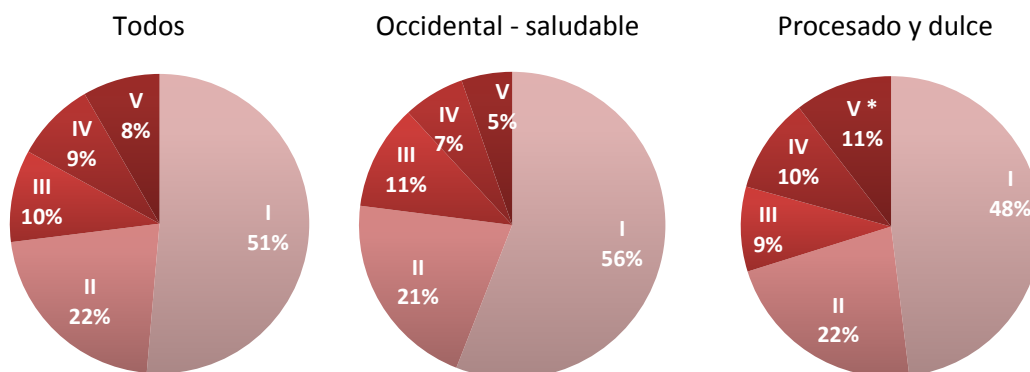
**Figura 27.** Estadío puberal según pertenencia a clústeres. * Prueba de χ^2 significativa (p=0,046).

Tabla 12. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según pertenencia a clústeres y género.

	Varones (n=307)		χ^2	p	Mujeres (n=367)		χ^2	p
	Occidental - saludable	Procesado y dulce			Occidental - Saludable	Procesado y dulce		
Edad (años)	10,8 (2,5)	10,5 (2,5)		0,279	11,0 (2,5)	10,1 (2,3)		0,001
Grupo de edad			1.286	0,281			8,700	0,004
De 5 a 11 años	107 (54,6%)	89 (67,4%)			138 (60,5%)	105 (75,5%)		
De 12 a 16 años	68 (38,9%)	43 (32,6%)			90 (39,5%)	34 (24,5%)		
Estadio ponderal			12,568	0,002			13,101	0,002
Normopeso	40 (22,9%)	55 (41,7%)			40 (17,5%)	43 (30,9%)		
Sobrepeso	38 (21,7%)	20 (15,2%)			79 (34,6%)	28 (20,1%)		
Obesidad	97 (55,4%)	57 (43,2%)			109 (47,8%)	68 (48,9%)		
Grupo puberal			0,948	0,353			4,510	0,039
Prepúberes	95 (54,3%)	79 (59,8%)			89 (39,0%)	70 (50,4%)		
Púberes	80 (45,7%)	53 (40,2)			139 (61,0%)	69 (49,6%)		
Educación materna			4,529	0,111			0,545	0,790
Nivel bajo	13 (7,7%)	19 (15,1%)			16 (7,3%)	10 (7,4%)		
Nivel medio	125 (74,0%)	82 (65,1%)			166 (60,8%)	107 (75,8%)		
Nivel alto	31 (18,3%)	25 (19,8%)			37 (16,9%)	19 (14,0%)		
Práctica deportiva			8,144	0,005			1,691	0,216
No activo	13 (7,5%)	24 (18,3%)			38 (16,8%)	31 (22,3%)		
Activo	160 (92,5%)	107 (81,7%)			188 (83,2%)	108 (77,7%)		
Origen			35,839	<0,001			49,797	<0,001
Santiago	122 (69,7%)	47 (35,6%)			159 (69,7%)	45 (32,4%)		
Zaragoza	46 (26,3%)	70 (53,0%)			61 (26,8%)	78 (56,1%)		
Córdoba	7 (4,0%)	15 (11,4%)			8 (3,5%)	16 (11,5%)		

Los valores para las variables nominales o categóricas se expresan como tamaño muestral y porcentaje sobre la muestra; los valores para las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y de la t de Student para las variables continuas (valor p).

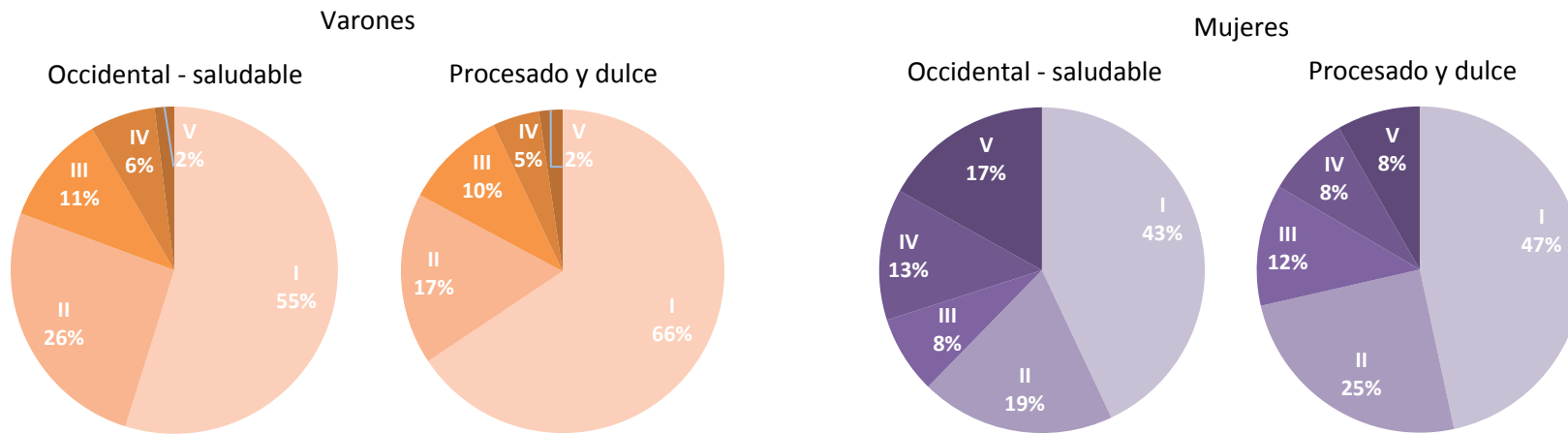


Figura 28. Estadío puberal según pertenencia a clústeres y género. Prueba de χ^2 no significativa ($p > 0,05$).

Tabla 13. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento según pertenencia a clústeres y edad.

	5-11 años (n=439)		χ^2	p	12-16 años (n=235)		χ^2	p
	Consciente - Saludable (n=245)	Procesado y Dulce (n=194)			Consciente - Saludable (n=158)	Procesado y Dulce (n=77)		
Género			0,213	0,699			3,407	0,072
Varones	107 (43,7%)	89 (45,9%)			68 (43,0%)	43 (55,8%)		
Mujeres	138 (56,3%)	105 (54,1%)			90 (57,0%)	34 (44,2%)		
Edad (años)	9,2(1,7)	9,1 (1,8)		0,396	13,5 (1,0)	13,2 (1,0)		0,120
Estadío ponderal			20,553	<0,001			13,595	0,002
Normopeso	47 (19,2%)	75 (38,7%)			33 (20,9%)	23 (29,9%)		
Sobrepeso	60 (24,5%)	38 (19,6%)			57 (36,1%)	10 (13,0%)		
Obesidad	138 (56,3%)	81 (41,8%)			68 (43,0%)	44 (57,1%)		
Grupo puberal			0,049	0,830			2,007	0,238
Prepúberes	177 (72,2%)	142 (73,2%)			7 (4,4%)	7 (9,1%)		
Púberes	68 (27,8%)	52 (26,8%)			151 (95,6%)	70 (90,9%)		
Educación materna			1,747	0,417			3,662	0,166
Nivel bajo	13 (5,5%)	16 (8,4%)			16 (10,7%)	13 (18,1%)		
Nivel medio	182 (76,5%)	137 (72,1%)			109 (72,7%)	52 (72,2%)		
Nivel alto	43 (18,1%)	37 (19,5%)			25 (16,7%)	7 (9,7%)		
Práctica deportiva			2,053	0,176			7,301	0,010
No activo	31 (12,7%)	34 (17,6%)			20 (12,9%)	21 (27,3%)		
Activo	213 (87,3%)	159 (82,4%)			135 (87,1%)	56 (72,7%)		
Origen			54,357	<0,001			26,886	<0,001
Santiago	162 (66,1%)	60 (30,9%)			119 (75,3%)	32 (41,6%)		
Zaragoza	74 (30,2%)	114 (58,8%)			33 (20,9%)	34 (44,2%)		
Córdoba	9 (3,7%)	20 (10,3%)			6 (3,8%)	11 (14,3%)		

Los valores para las variables nominales o categóricas se expresan como tamaño muestral y porcentaje sobre la muestra; los valores para las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y de la t de Student para las variables continuas (valor p).

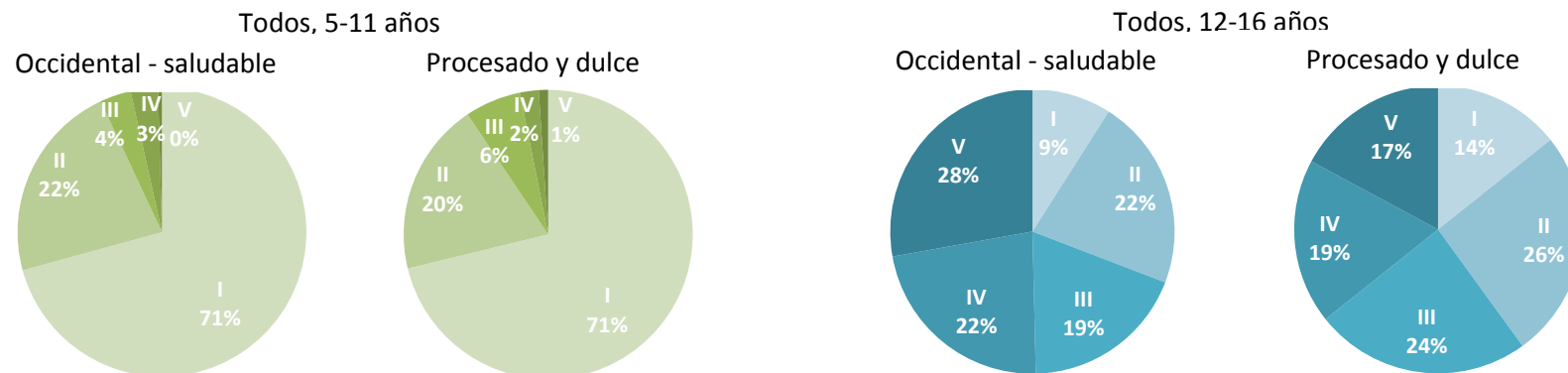


Figura 29. Estadío puberal según pertenencia a clústeres y edad. Prueba de χ^2 no significativa ($p > 0,05$).

Tabla 14. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento en varones, según pertenencia a clústeres y edad.

	5-11 años (n=196)		χ^2	p	6-12 años (n=111)		χ^2	p
	Consciente - Saludable (n=107)	Procesado y Dulce (n=89)			Consciente - Saludable (n=68)	Procesado y Dulce (n=43)		
Edad (años)	9,2 (1,7)	9,1 (1,7)		0,723	13,4 (1,1)	13,4 (1,1)		0,950
Grupo puberal			<0,001	1,000			0,232	0,747
Prepúberes	89 (83,2%)	74 (83,1%)			6 (8,8%)	5 (11,6%)		
Púberes	18 (9,2%)	15 (16,9%)			62 (91,2%)	38 (88,4%)		
Estadío ponderal			13,717	0,001			2,186	0,334
Normopeso	23 (21,5%)	41 (46,1%)			17 (25,0%)	14 (32,6%)		
Sobrepeso	17 (15,9%)	12 (13,5%)			21 (30,9%)	8 (18,6%)		
Obesidad	67 (62,6%)	36 (40,4%)			30 (44,1%)	21 (48,8%)		
Educación materna			6,958	0,028			1,871	0,392
Nivel bajo	3 (2,9%)	10 (11,5%)			10 (14,9%)	9 (23,1%)		
Nivel medio	80 (78,4%)	56 (64,4%)			45 (67,2%)	26 (66,7%)		
Nivel alto	19 (18,6%)	21 (24,1%)			12 (17,9%)	4 (10,3%)		
Práctica deportiva			1,986	0,214			8,298	0,004
Activo	7 (6,6%)	11 (12,5%)			6 (9,0%)	13 (30,2%)		
No activo	99 (93,4%)	77 (87,5%)			61 (91,0%)	30 (69,8%)		
Origen			15,883	0,001			21,240	<0,001
Córdoba	4 (40,7%)	8 (66,7%)			3 (4,4%)	7 (16,3%)		
Santiago	70 (65,4%)	33 (37,1%)			52 (76,5%)	14 (32,6%)		
Zaragoza	33 (30,8%)	48 (53,9%)			13 (19,1%)	22 (51,2%)		

Los valores para las variables nominales o categóricas se expresan como tamaño muestral y porcentaje sobre la muestra; los valores para las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y de la t de Student para las variables continuas (valor p).

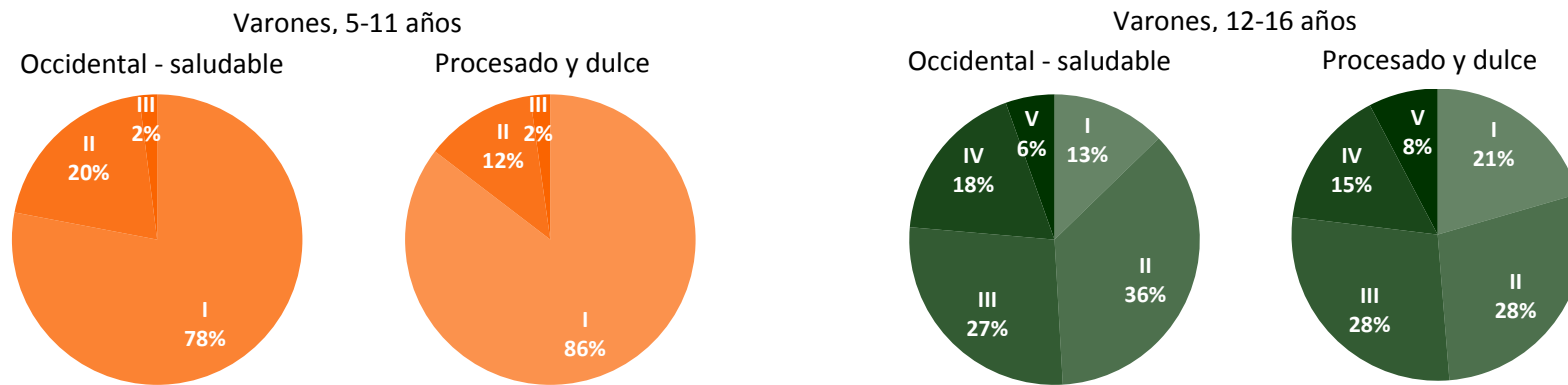


Figura 30. Estadío puberal en los varones, según pertenencia a clústeres y edad. Prueba de χ^2 no significativa ($p > 0,05$).

Tabla 15. Parámetros sociodemográficos y de reclutamiento en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

	5-11 años (n=243)		χ^2	p	6-12 años (n=105)		χ^2	p
	Consciente - Saludable (n=138)	Procesado y Dulce (n=105)			Consciente - Saludable (n=90)	Procesado y Dulce (n=34)		
Edad (años)	9,3 (1,7)	9,1 (1,8)		0,424	13,6 (1,0)	13,1 (1,0)		0,021
Estadio ponderal			7,395	0,025			13,541	0,001
Normopeso	24 (17,4%)	34 (32,4%)			16 (17,8%)	9 (26,5%)		
Sobrepeso	43 (31,2%)	26 (24,8%)			36 (40,0%)	2 (5,9%)		
Obesidad	71 (51,4%)	45 (42,9%)			38 (42,2%)	23 (67,6%)		
Grupo puberal			0,026	0,893			2,380	0,182
Prepúberes	88 (63,8%)	68 (64,8%)			1 (1,1%)	2 (5,9%)		
Púberes	50 (36,2%)	37 (35,2%)			89 (98,9%)	32 (94,1%)		
Nivel de educación de la madre			0,462	0,802			1,403	0,547
Bajo	10 (7,4%)	6 (5,8%)			6 (7,2%)	4 (12,1%)		
Medio	102 (75,0%)	81 (78,6%)			64 (77,1%)	26 (78,8%)		
Alto	24 (17,6%)	16 (15,5%)			13 (15,7%)	3 (9,1%)		
Práctica deportiva			0,779	0,414			0,963	0,326
No activo	24 (17,4%)	23 (21,9%)			14 (15,9%)	8 (23,5%)		
Activo	114 (82,6%)	82 (78,1%)			74 (84,1%)	26 (76,5%)		
Origen			40,493	<0,001			6,406	0,043
Santiago	92 (66,7%)	27 (25,7%)			67 (74,4%)	18 (52,9%)		
Zaragoza	41 (29,7%)	66 (62,9%)			20 (22,2%)	12 (35,3%)		
Córdoba	5 (3,6%)	12 (11,4%)			3 (3,3%)	4 (11,8%)		

Los valores para las variables nominales o categóricas se expresan como tamaño muestral y porcentaje sobre la muestra; los valores para las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia de la prueba de χ^2 para las variables categóricas y de la t de Student para las variables continuas (valor p).

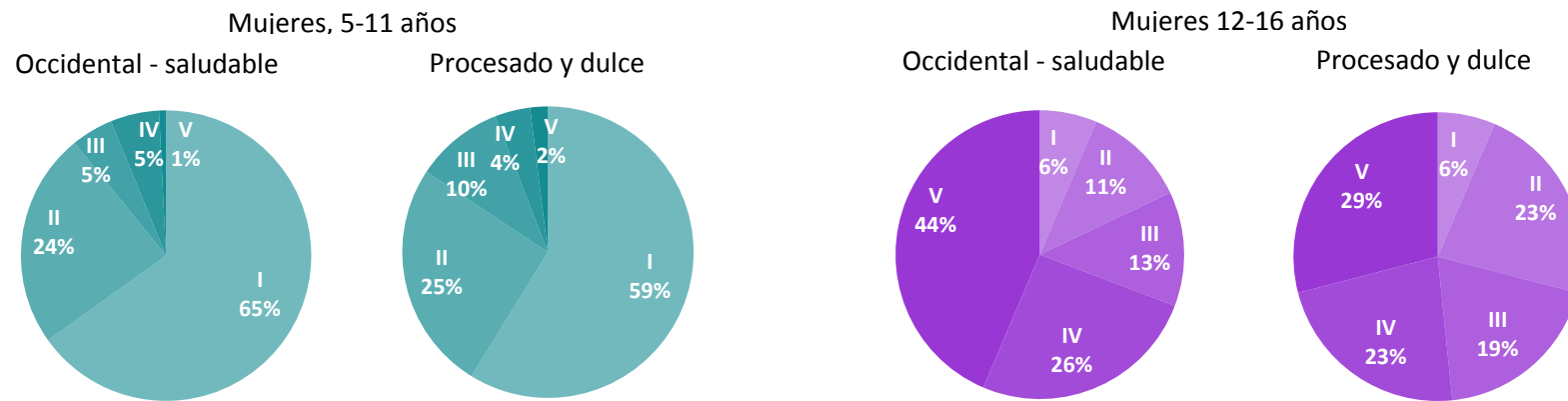


Figura 31. Estadío puberal en las mujeres, según pertenencia a clústeres y edad. Prueba de χ^2 no significativa ($p > 0,05$).

Composición corporal

Para estudiar el efecto de la dieta sobre la composición corporal, se enfrentaron los valores de diferentes parámetros enfrentados entre clústeres (ajustando el análisis por covariables), tanto en el total de la muestra (**Tabla 16**) como en cada una de las categorías ponderales (**Tabla 17**). Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró

- en el total de la muestra (**Figura 32**): mayor puntuación Z del IMC, perímetro de cadera y sumatorio de pliegues
- en el grupo de sujetos con obesidad (**Figura 32**): menor perímetro de cintura, índice cintura / cadera e índice cintura / estatura.

No se encontraron diferencias significativas entre los clústeres para los parámetros de composición corporal en los grupos de normopeso y sobrepeso.

Para identificar los posibles efectos del género y de la edad en conjunto con la dieta, sobre los parámetros de composición corporal, se construyeron las **Tablas 18-21**, y la **Figura 32** donde se observó que, respecto al clúster OS, el clústerOS mostró:

- en los varones (**Tabla 18**): mayor puntuación Z del IMC, perímetro de cadera, perímetro de cintura (valor absoluto y puntuación Z), índice cintura/estatura, pliegue del bíceps y sumatorio de pliegues,
- en las mujeres (**Tabla 18**): mayor índice cintura / cadera,
- en los sujetos de 5 a 11 años (**Tabla 19**): mayor puntuación Z del IMC, peso, perímetro de la cadera, perímetro de la cintura (valor absoluto y puntuación Z), pliegue del bíceps, pliegue del tríceps, pliegue subescapular, sumatorio de pliegues, MG (porcentaje y puntuación Z), e IMG; y menorMLG.
- en los varones de 5 a 11 años (**Tabla 20**): mayor puntuación Z para el IMC, peso, perímetro de la cadera, perímetro de la cintura (absoluto y puntuación Z), índice cintura/estatura, pliegue del bíceps, pliegue del tríceps, pliegue subescapular, pliegue suprailíaco, y sumatorio de pliegues.
- en las mujeres de 12 a 16 años (**Tabla 21**): menor pliegue del bíceps.

No se encontraron diferencias significativas entre los clústeres para los parámetros de composición corporal aquí estudiados en los subgrupos de sujetos de 12 a 16 años, varones de 12 a 16 años, y mujeres de 5 a 11 años.

Tabla 16. Composición corporal según pertenencia a clústeres.

	Todos (n=674)	Occidental – saludable (n=403)	Procesado y dulce (n=271)	p (coeficiente B)			
IMC (kg/m ²)	674	24,0 (5,6)	403	24,6(5,1)	271	23,2(6,3)	0,520 (-0,327)
IMC, puntuación Z	674	1,84 (1,70)	403	1,97(1,50)	271	1,64(1,89)	0,049 (-0,255)
Peso (kg)	674	52,6(19,5)	403	54,6(18,5)	271	49,5(20,6)	0,257 (-1,238)
Estatura (cm)	674	145,6 (148,8)	403	143,5 (148,4)	271	147,0 (14,8)	0,499 (-0,004)
Perímetro de cadera (cm)	615	87,5 (14,6)	381	90,2(13,6)	234	83,2(15,2)	0,013 (-2,356)
Perímetro de cintura (cm)	657	80,2 (16,3)	394	82,3(15,0)	263	77,1(17,6)	0,393 (-0,903)
Perímetro de cintura, puntuación Z	657	3,92(2,75)	394	4,24(2,56)	263	3,44(2,96)	0,254 (-0,234)
Índice cintura / cadera	615	0,90 (0,08)	381	0,91(0,08)	234	0,90(0,09)	0,230 (0,230)
Índice cintura / talla	657	0,55 (0,09)	394	0,56(0,08)	263	0,54(0,10)	0,423 (-0,005))
Pliegue del bíceps (cm)	625	15,4 (7,2)	386	16,3(6,7)	239	14,2(7,8)	0,238 (-0,721)
Pliegue del tríceps (cm)	625	20,7 (8,0)	386	21,9(7,4)	239	18,9(8,7)	0,180 (-0,885)
Pliegue subescapular (cm)	305	23,0 (10,3)	203	24,4(9,4)	102	20,3(11,4)	0,196 (-1,691)
Pliegue supraíliaco (cm)	296	26,0 (10,8)	193	27,1(10,0)	103	24,0(11,9)	0,427 (-1,171)
Sumatorio de pliegues (cm)	296	77,6 (33,3)	193	83,7(30,1)	102	68,1(35,7)	0,009 (-7,836)
MG (%)	393	36,4 (10,0)	225	38,3(10,0)	168	33,9(9,5)	0,102 (-1,621)
IMG (kg/m ²)	393	19,1 (10,2)	225	21,1(10,2)	168	16,3(9,6)	0,129 (-1,394)
IMG, puntuación Z	393	6,5 (4,3)	225	7,16(4,18)	168	5,66(4,3)	0,097 (-0,697)
MLG (%)	393	63,6 (10,0)	225	61,7(10,0)	168	66,1(9,5)	0,102 (1,621)
IMLG (kg/m ²)	393	31,3 (11,1)	225	32,6(11,0)	168	29,4(11,0)	0,513 (-0,521)
IMLG, puntuación Z	393	11,1 (5,4)	225	11,6(5,1)	168	10,4(5,6)	0,225 (-0,637)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna (valor p). IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, IMG: índice de masa grasa, MLG: masa libre de grasa, IMLG: índice de masa libre de grasa. Las diferentes variables antropométricas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental – saludable.

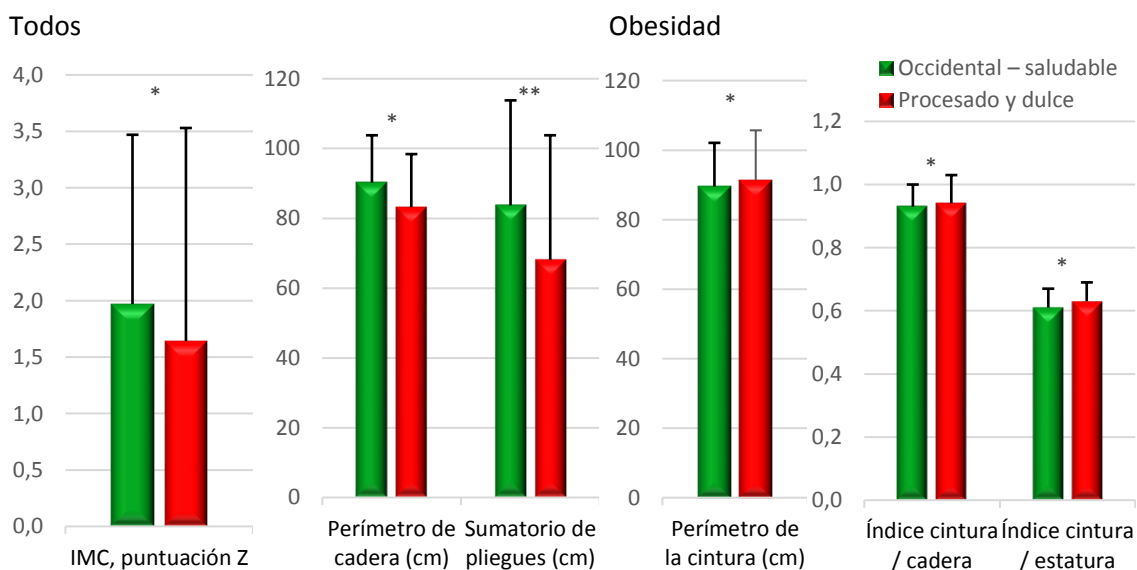
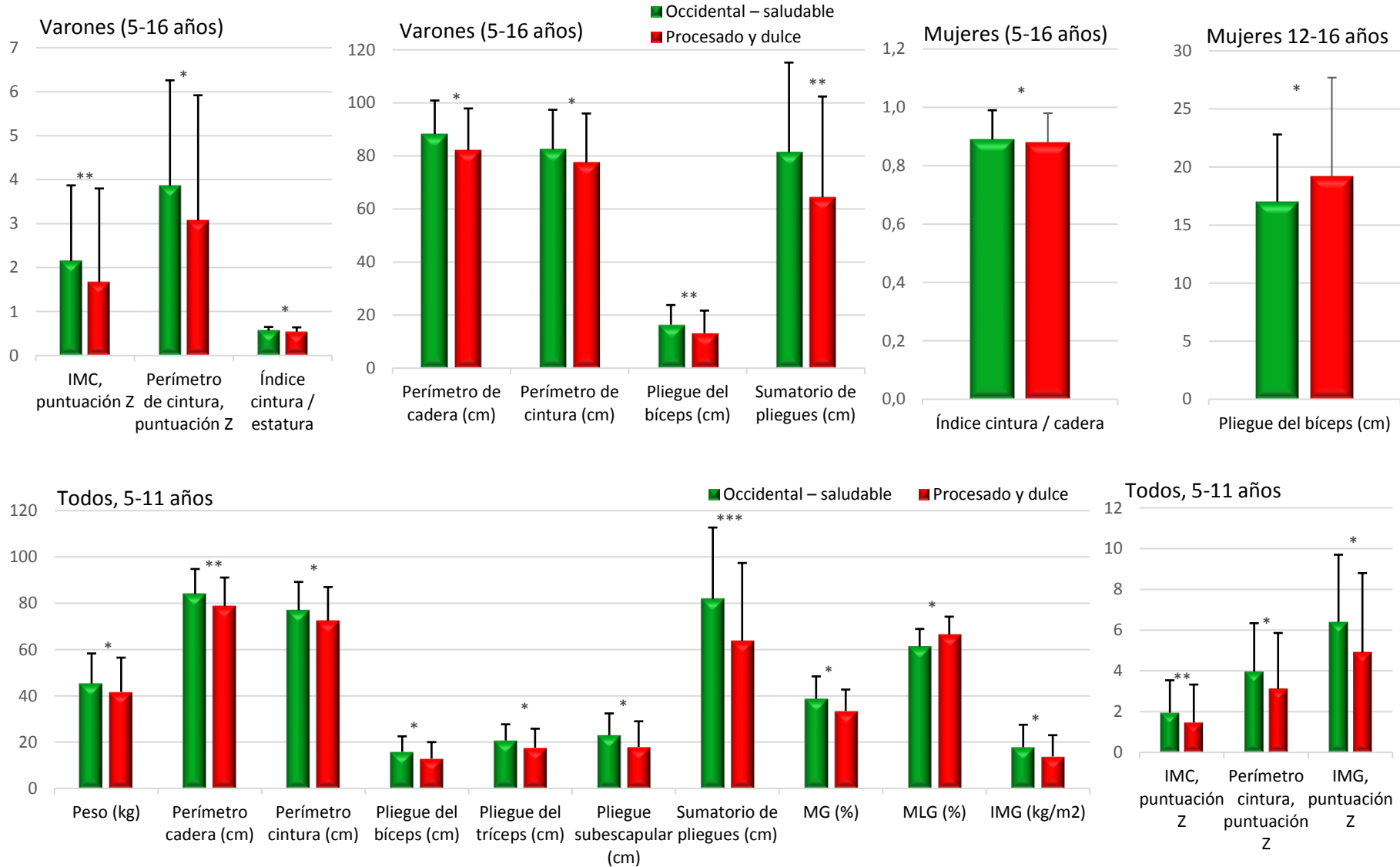


Figura 32. Composición corporal según pertenencia a clústeres y categoría ponderal. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). IMC: índice de masa corporal. *p<0,05; **p<0,01. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna (valor p).

Tabla 17. Composición corporal según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.

	Normopeso (n=178: 26,4%)			Sobrepeso (n=165: 24,5%)			Obesidad (n=331:49,1%)		
	Occidental - saludable	Procesado y dulce	p (coeficiente B)	Occidental - saludable	Procesado y dulce	p (coeficiente B)	Occidental - saludable	Procesado y dulce	p (coeficiente B)
IMC (kg/m ²)	17,7 (2,6)	17,0 (2,0)	0,415 (0,578)	23,7 (2,4)	21,8 (2,3)	0,421 (-0,252)	27,7 (3,9)	28,5 (4,4)	0,194 (0,745)
IMC, puntuación Z (Orbegozo)	-0,21 (0,56)	-0,33 (0,54)	0,644 (-0,040)	1,44 (0,49)	1,22 (0,42)	0,065 (-0,166)	3,11 (1,06)	3,35 (1,18)	0,365 (0,108)
Peso (kg)	38,7 (14,0)	34,3 (11,0)	0,212 (-1,304)	54,4 (12,2)	45,9 (11,9)	0,634 (-0,580)	60,9 (19,2)	62,8 (20,3)	0,361 (1,012)
Estatura (cm)	140,2 (15,8)	144,8 (17,9)	0,540 (-0,008)	143,5 (12,4)	150,3 (11,8)	0,592 (0,007)	146,0 (14,5)	146,1 (14,7)	0,704 (-0,003)
Perímetro de la cadera (cm)	76,5 (11,4)	72,0 (9,5)	0,167 (-0,118)	91,2 (9,0)	83,5 (8,6)	0,105 (-0,039)	95,5 (12,8)	95,3 (13,7)	0,630 (0,290)
Perímetro de la cintura (cm)	64,8 (11,8)	60,8 (5,9)	0,289 (-1,078)	81,7 (9,7)	75,4 (9,4)	0,868 (-0,235)	89,5 (12,6)	91,3 (14,4)	0,029 (2,110)
Perímetro de la cintura, puntuación Z	0,87 (1,61)	0,40 (0,86)	0,539 (-1,422)	3,79 (1,61)	3,07 (1,09)	0,888 (-1,558)	5,83 (1,81)	6,08 (1,93)	0,155 (0,431)
Índice cintura / cadera	0,85 (0,08)	0,85 (0,07)	0,804 (0,003)	0,90 (0,08)	0,90 (0,07)	0,493 (0,009)	0,93 (0,07)	0,94 (0,09)	0,019 (0,022)
Índice cintura / estatura	0,45 (0,05)	0,44 (0,04)	0,963 (<0,001)	0,54 (0,05)	0,52 (0,04)	0,474 (-0,007)	0,61 (0,06)	0,63 (0,06)	0,015 (0,015)
Pliegue del bíceps (cm)	8,3 (3,8)	7,5 (4,1)	0,471 (0,413)	15,8 (4,5)	15,5(4,5)	0,313 (0,904)	19,9(5,8)	20,5(6,5)	0,989 (-0,010)
Pliegue del tríceps (cm)	11,8(4,2)	10,9 (4,5)	0,405 (0,500)	21,9 (4,6)	20,6 (5,5)	0,652 (0,424)	26,1(5,4)	26,3 (5,6)	0,633 (0,293)
Pliegue subescapular (cm)	10,9 (6,6)	8,8 (5,0)	0,947 (-0,088)	23,8 (7,1)	20,2(7,8)	0,462 (-1,526)	29,4 (6,8)	29,1(7,9)	0,712 (-0,428)
Pliegue suprailíaco (cm)	11,8(6,9)	11,2(6,6)	0,178 (2,314)	28,2 (7,5)	25,0(9,2)	0,632 (-1,238)	31,04 (7,8)	32,5(7,0)	0,905 (-0,151)
Sumatorio de pliegues (cm)	42,1(18,7)	37,2 (17,3)	0,611 (1,248)	88,4 (17,7)	77,0 (22,1)	0,454 (-2,690)	102,4 (18,8)	103,0(22,6)	0,868 (-0,424)
MG (%)	30,0 (9,9)	27,5(8,6)	0,233 (1,284)	38,5(8,3)	36,7 (5,0)	0,268 (-2,185)	42,6 (8,0)	40,6 (6,4)	0,282 (-1,315)
IMG (kg/m ²)	12,3(6,7)	9,5 (4,9)	0,969 (-0,024)	20,2 (5,7)	16,7 (5,2)	0,506 (-0,798)	26,4 (10,5)	24,6(9,2)	0,701 (-0,417)
IMG, puntuación Z	3,5 (2,7)	2,7(1,8)	0,753 (-0,085)	6,4(2,3)	5,7(2,4)	0,547 (-0,296)	9,7(4,06)	9,3 (4,0)	0,920 (-0,055)
MLG (%)	70,0(9,9)	72,5 (8,7)	0,233 (-1,284)	61,5 (8,3)	63,3 (5,0)	0,268 (2,185)	57,4(8,0)	59,4(6,4)	0,282 (1,315)
IMLG (kg/m ²)	27,5 (9,7)	24,6 (8,4)	0,149 (-1,298)	33,2(10,2)	28,9 (8,7)	0,455 (1,202)	35,1(11,2)	35,5 (11,8)	0,130 (1,608)
IMLG, puntuación Z	8,1(4,2)	7,2 (3,9)	0,345 (-0,516)	11,6 (4,7)	10,3 (4,1)	0,884 (0,158)	13,6 (4,9)	14,7(5,2)	0,221 (0,892)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna (valor p). IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, IMG: índice de masa grasa, MLG: masa libre de grasa, IMLG: índice de masa libre de grasa. Las diferentes variables antropométricas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable.



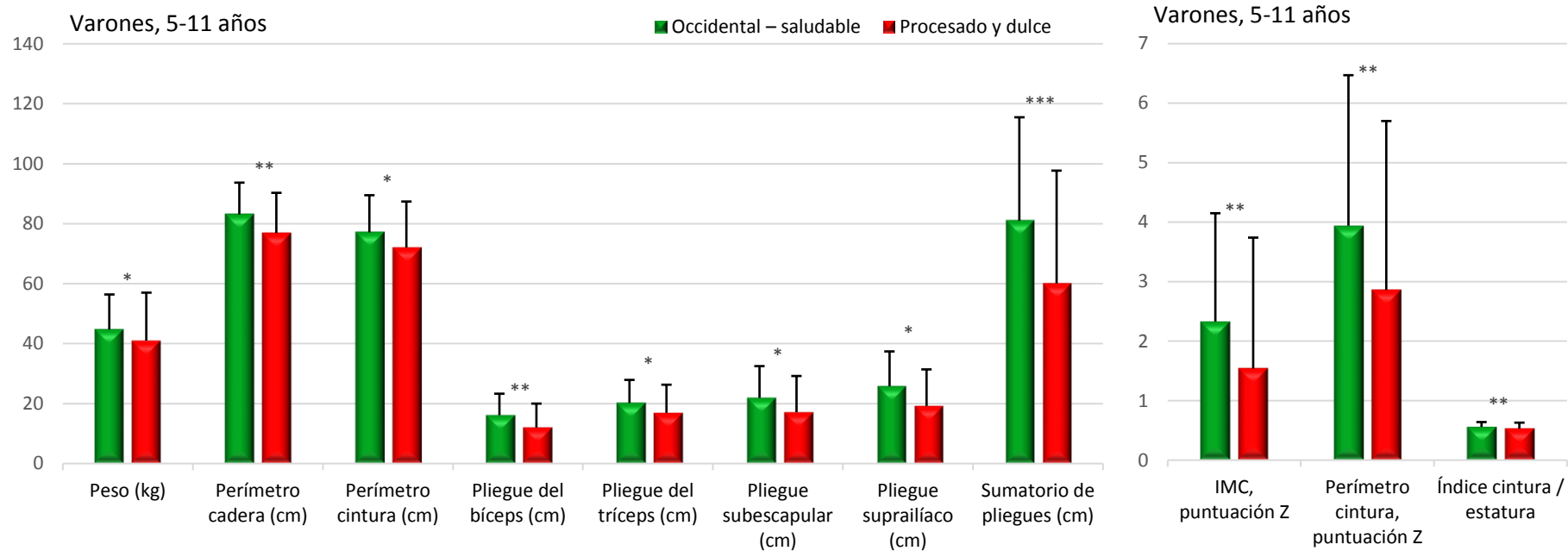


Figura 33. Composición corporal según pertenencia a clústeres, género y edad. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). IMC: índice de masa corporal. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna (valor p). *p≤0,05; **p≤0,01, ***p≤0,001.

Tabla 18. Composición corporal según pertenencia a clústeres y género.

	Varones (n=307)				p (coeficiente B)	Mujeres (n=367)				p (coeficiente B)
	Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
IMC (kg/m ²)	175	24,4 (4,9)	132	23,0 (6,7)	0,342 (-0,819)	228	24,7 (5,1)	139	23,3 (5,8)	0,903 (0,073)
IMC, puntuación Z	175	2,15 (1,72)	132	1,67 (2,13)	0,006 (-0,582)	228	1,83 (1,39)	139	1,62 (1,63)	0,847 (0,030)
Peso (kg)	175	53,9 (18,6)	132	50,5 (22,7)	0,228 (-2,093)	228	55,2 (18,4)	139	48,6 (18,4)	0,623 (-0,687)
Estatura (cm)	175	144,8 (1,6)	132	146,7 (15,1)	0,936 (0,001)	228	142,2 (1,3)	139	147,3 (1,5)	0,216 (-0,010)
Perímetro de cadera (cm)	164	88,2 (12,7)	115	82,1 (15,8)	0,014 (-3,607)	217	91,7 (14,0)	119	84,2 (14,5)	0,229 (-1,495)
Perímetro de cintura (cm)	167	82,5 (14,9)	128	77,5 (18,5)	0,046 (-3,321)	227	82,2 (15,0)	135	76,8 (16,8)	0,495 (0,925)
Perímetro de cintura, puntuación Z	167	3,86 (2,40)	128	3,07 (2,85)	0,019 (-0,712)	227	4,52 (2,6)	135	3,79 (3,02)	0,561 (0,156)
Índice cintura / cadera	163	0,93 (0,07)	116	0,91 (0,08)	0,608 (-0,005)	218	0,89 (0,1)	120	0,88 (0,10)	0,050 (0,019)
Índice cintura / estatura	170	0,57 (0,08)	129	0,54 (0,10)	0,023 (-0,024)	226	0,56 (0,1)	136	0,54 (0,10)	0,257 (0,010)
Pliegue del bíceps (cm)	166	16,4 (7,4)	117	13,2 (8,5)	0,008 (-2,657)	220	16,1 (6,1)	122	15,0 (7,1)	0,257 (0,853)
Pliegue del tríceps (cm)	166	21,2 (8,3)	117	17,9 (9,5)	0,057 (-2,131)	220	22,4 (6,6)	122	19,8 (7,7)	0,993 (-0,007)
Pliegue subescapular (cm)	84	22,6 (10,6)	56	19,4 (12,2)	0,224 (-2,724)	119	25,7 (8,3)	46	21,4 (10,3)	0,456 (1,149)
Pliegue suprailíaco (cm)	76	26,2 (11,4)	51	22,2 (12,6)	0,161 (-3,608)	117	27,7 (9,0)	52	25,6 (11,0)	0,382 (1,518)
Sumatorio de pliegues (cm)	146	81,4 (33,8)	109	64,4 (38,0)	0,004 (-14,084)	195	85,3 (27,0)	109	71,7 (33,0)	0,517 (-2,317)
MG (%)	94	37,1 (10,4)	83	32,5 (10,6)	0,169 (-2,137)	131	39,1 (9,6)	85	35,3 (8,1)	0,249 (-1,477)
IMG (kg/m ²)	94	20,6 (11,0)	83	16,2 (10,4)	0,159 (-2,080)	131	21,4 (9,6)	85	16,5 (8,9)	0,367 (-1,042)
IMG, puntuación Z	94	8,7 (4,9)	83	6,8 (5,2)	0,152 (-1,112)	131	6,1 (3,1)	85	4,6 (2,8)	0,271 (-0,450)
MLG (%)	94	62,9 (10,4)	83	67,5 (10,6)	0,169 (2,137)	131	60,9 (9,6)	85	64,7 (8,2)	0,249 (1,477)
IMLG (kg/m ²)	94	33,1 (11,2)	83	30,6 (12,3)	0,558 (-0,708)	131	32,3 (10,8)	85	28,1 (9,4)	0,682 (-0,441)
IMLG, puntuación Z	94	12,0 (5,2)	83	10,7 (6,3)	0,245 (-0,929)	125	11,4 (5,1)	76	10,0 (4,6)	0,604 (-0,0363)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna. IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, IMG: índice de masa grasa, MLG: masa libre de grasa, IMLG: índice de masa libre de grasa. Las diferentes variables antropométricas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable.

Tabla 19. Composición corporal según pertenencia a clústeres y edad.

	5-11 años (n=439)				p (coeficiente B)	12-16 años (n=235)				p (coeficiente B)
	Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
IMC (kg/m ²)	245	23,2 (4,4)	194	21,7 (5,4)	0,165 (-0,846)	158	26,8 (5,2)	77	26,9 (6,7)	0,310 (0,942)
IMC, puntuación Z	245	1,95 (1,59)	194	1,47 (1,86)	0,009 (-0,415)	158	1,99 (1,49)	77	2,06 (1,91)	0,649 (0,099)
Peso (kg)	245	45,3(13,0)	194	41,7 (14,8)	0,033 (-2,351)	158	69,1(16,3)	77	69,0 (20,2)	0,667 (1,041)
Estatura (cm)	245	137,1 (11,6)	194	138,7 (11,7)	0,344 (-0,007)	158	159,5 (8,6)	77	160,0 (8,0)	0,976 (<0,001)
Perímetro de cadera (cm)	230	83,9 (10,9)	173	78,7(12,4)	0,005 (-3,027)	151	99,7 (11,7)	61	95,9 (15,4)	0,690 (-0,766)
Perímetro de cintura (cm)	239	76,9 (12,3)	191	72,4 (14,6)	0,037 (-2,452)	155	90,6(14,9)	72	89,7(18,9)	0,261 (2,358)
Perímetro de cintura, puntuación Z	239	3,97 (2,37)	191	3,12 (2,74)	0,022 (-0,538)	155	4,65 (2,78)	72	4,29 (3,35)	0,208 (0,468)
Índice cintura / cadera	232	0,91 (0,07)	173	0,90 (0,08)	0,937 (0,001)	149	0,90 (0,09)	63	0,90 (0,10)	0,062 (0,024)
Índice cintura / estatura	241	0,56 (0,08)	192	0,53 (0,09)	0,055 (-0,015)	155	0,57 (0,09)	73	0,56 (0,11)	0,204 (0,016)
Pliegue del bíceps (cm)	234	15,8 (6,7)	174	12,9 (7,1)	0,016 (-1,729)	152	17,0(6,7)	65	17,4 (8,8)	0,178 (1,492)
Pliegue del tríceps (cm)	234	20,7 (7,0)	174	17,6 (8,2)	0,039 (-1,612)	152	23,6 (7,6)	65	22,3 (9,0)	0,587 (0,638)
Pliegue subescapular (cm)	118	23,0(9,4)	72	17,9 (11,1)	0,033 (-3,526)	85	26,4 (9,1)	30	26,1(10,1)	0,413 (1,736)
Pliegue suprailíaco (cm)	118	26,0 (10,4)	71	21,5 (11,5)	0,222 (-2,176)	75	28,8 (9,1)	32	29,4(10,9)	0,393 (2,058)
Sumatorio de pliegues (cm)	222	81,8 (30,9)	167	63,8 (33,6)	0,001 (-11,921)	119	87,1 (28,3)	51	81,9 (39,0)	0,436 (4,444)
MG (%)	136	38,7(9,7)	125	33,5(9,2)	0,047 (-2,349)	89	37,6 (10,4)	43	35,2 (10,3)	0,989 (-0,026)
IMG (kg/m²)	136	17,8 (7,6)	125	13,8(7,7)	0,031 (-2,001)	89	26,0 (11,6)	43	23,7 (10,9)	0,822 (-0,470)
IMG, puntuación Z	136	6,4 (3,3)	125	4,9 (3,9)	0,027 (-1,014)	89	8,3(5,0)	43	7,8(4,6)	0,723 (-0,306)
MLG (%),	136	61,3 (9,7)	125	66,5 (9,2)	0,047 (2,349)	89	62,4(10,4)	43	64,7 (10,3)	0,989 (0,026)
IMLG (kg/m ²)	136	27,1(7,9)	125	25,3 (7,9)	0,427 (-0,664)	89	41,1 (9,4)	43	41,2(10,1)	0,876 (-0,279)
IMLG, puntuación Z	130	10,2 (4,9)	116	9,2(5,3)	0,232 (-0,750)	89	13,7 (4,8)	43	13,8 (4,9)	0,881 (-0,141)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna. IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, IMG: índice de masa grasa, MLG: masa libre de grasa, IMLG: índice de masa libre de grasa. Las diferentes variables antropométricas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable.

Tabla 20. Composición corporal en varones, según pertenencia a clústeres y edad.

	Varones, 5-11 años (n=196)				p (coeficiente B)	Varones, 12-16 años (n=111)				p (coeficiente B)
	Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
IMC (kg/m ²)	107	23,3(4,3)	89	21,3(5,8)	0,094 (-1,814)	68	26,3(5,3)	43	26,5(7,1)	0,389 (1,234)
IMC, puntuación Z	107	2,33 (1,82)	89	1,54 (2,20)	0,002 (-0,867)	68	1,86 (1,50)	43	1,93 (1,98)	0,804 (0,082)
Peso (kg)	107	44,7 (11,7)	89	41,0 (16,0)	0,039 (-3,570)	68	68,5(18,1)	43	70,0(22,2)	0,564 (2,266)
Estatura (cm)	107	136,6(11,8)	89	137,8(10,4)	0,483 (-0,007)	68	161,8(9,3)	43	160,7(9,7)	0,416 (0,015)
Perímetro de la cadera (cm)	100	83,1(10,6)	80	76,9 (13,4)	0,006 (-4,713)	64	96,2(11,7)	35	94,0 (14,7)	0,871 (0,477)
Perímetro de la cintura (cm)	102	77,1 (12,4)	87	72,0 (15,4)	0,013 (-4,806)	65	90,9(14,6)	41	89,2 (19,3)	0,657 (1,384)
Perímetro de la cintura, puntuación Z	102	3,94 (2,53)	87	2,86 (2,84)	0,007 (-1,069)	65	3,75 (2,19)	41	3,51 (2,86)	0,560 (0,271)
Índice cintura / cadera	100	0,92 (0,07)	80	0,91 (0,07)	0,513 (-0,007)	63	0,93 (0,08)	36	0,91 (0,10)	0,531 (0,012)
Índice cintura / estatura	104	0,56 (0,08)	87	0,53 (0,10)	0,009 (-0,034)	66	0,57 (0,08)	42	0,55 (0,11)	0,815 (0,004)
Pliegue del bíceps (cm)	101	16,1 (7,2)	81	12,0 (8,0)	0,002 (-3,638)	65	16,8 (7,8)	36	15,9 (9,0)	0,810 (0,451)
Pliegue del tríceps (cm)	101	20,2 (7,7)	81	16,9(9,4)	0,047 (-2,577)	65	22,7 (8,9)	36	20,4 (9,4)	0,813 (0,484)
Pliegue subescapular (cm)	50	21,9 (10,6)	41	17,1 (12,1)	0,041 (-5,452)	34	23,5 (10,6)	15	25,5(10,6)	0,058 (7,639)
Pliegue suprailíaco (cm)	50	25,8(11,6)	35	19,2(12,2)	0,046 (-5,926)	26	27,1 (11,1)	16	29,0(11,1)	0,713 (1,723)
Sumatorio de pliegues (cm)	96	81,0 (34,5)	78	60,1 (37,6)	0,001 (-19,213)	50	82,2 (32,7)	31	75,0 (37,4)	0,775 (2,555)
MG (%)	57	37,2 (9,5)	57	32,5 (10,8)	0,268 (-2,065)	37	36,8 (11,7)	26	32,5 (10,4)	0,669 (-1,250)
IMG (kg/m ²)	57	17,1 (7,5)	57	13,5 (8,8)	0,228 (-1,810)	37	26,0 (13,3)	26	22,0(11,4)	0,743 (-1,053)
IMG, puntuación Z	57	7,7 (3,6)	57	6,0 (5,0)	0,184 (-1,161)	37	10,2 (6,2)	26	8,3 (5,3)	0,732 (-0,497)
MLG (%)	57	62,8(9,5)	57	67,5 (10,8)	0,268 (2,065)	37	63,2(11,7)	26	67,5(10,4)	0,669 (1,250)
IMLG (kg/m ²)	57	27,1 (6,3)	57	25,1 (8,8)	0,290 (-1,309)	37	42,3 (10,8)	26	42,8 (10,1)	0,816 (0,640)
IMLG, puntuación Z	57	10,6 (4,6)	57	9,1(6,2)	0,183 (-1,254)	37	14,1(5,5)	26	14,4(4,8)	0,772 (0,419)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna. IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, IMG: índice de masa grasa, MLG: masa libre de grasa, IMLG: índice de masa libre de grasa. Las diferentes variables antropométricas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable.

Tabla 21. Composición corporal en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

	Mujeres, 5-11 años (n=243)				p (coeficiente B)	Mujeres, 12-16 años (n=124)				p (coeficiente B)
	Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
IMC (kg/m ²)	138	23,1(4,5)	105	22,0 (5,0)	0,717 (-0,247)	90	27,2 (5,1)	34	27,5(6,2)	0,609 (0,658)
IMC, puntuación Z	138	1,66 (1,31)	105	1,42 (1,51)	0,787 (-0,048)	90	2,09 (1,48)	34	2,23 (1,83)	0,559 (0,182)
Peso (kg)	138	45,8(13,9)	105	42,3 (13,8)	0,270 (-1,613)	90	69,5 (14,8)	34	67,9(17,7)	0,939 (-0,243)
Estatura (cm)	138	139,3(12,6)	105	137,5(11,5)	0,330 (-0,010)	90	159,6(6,6)	34	156,7(6,8)	0,124 (-0,022)
Perímetro de la cadera (cm)	130	84,6 (11,0)	93	80,2(11,2)	0,195 (-1,769)	87	102,3 (11,0)	26	98,4 (16,2)	0,595 (-1,465)
Perímetro de la cintura (cm)	137	76,7 (12,3)	104	72,7 (13,8)	0,746 (-0,470)	90	90,4 (15,2)	31	90,3 (18,8)	0,360 (2,785)
Perímetro de la cintura, puntuación Z	137	4,00 (2,26)	104	3,34 (2,64)	0,794 (-0,074)	90	5,31 (2,98)	31	5,32 (3,71)	0,368 (0,538)
Índice cintura / cadera	132	0,90 (0,08)	93	0,88 (0,09)	0,304 (0,012)	86	0,87 (0,09)	27	0,88 (0,11)	0,133 (0,029)
Índice cintura / estatura	137	0,55 (0,08)	105	0,53 (0,09)	0,896 (0,001)	89	0,57 (0,09)	31	0,58 (0,11)	0,138 (0,027)
Pliegue del bíceps (cm)	133	15,5 (6,2)	93	13,7 (6,2)	0,764 (-0,268)	87	17,0 (5,8)	29	19,2 (8,5)	0,045 (2,874)
Pliegue del tríceps (cm)	133	21,1 (6,4)	93	18,2 (7,0)	0,332 (-0,909)	87	24,3(6,4)	29	24,8(7,9)	0,323 (1,428)
Pliegue subescapular (cm)	68	23,8(8,4)	31	18,9 (9,6)	0,236 (-2,402)	51	28,3 (7,5)	15	26,7 (9,8)	0,916 (-0,268)
Pliegue suprailíaco (cm)	68	26,2 (9,5)	36	23,8 (10,5)	0,296 (2,245)	49	29,7(7,8)	16	29,7 (11,1)	0,381 (2,567)
Sumatorio de pliegues (cm)	126	82,4 (28,0)	89	67,1(29,6)	0,165 (-5,622)	69	90,7 (24,3)	20	92,5(39,9)	0,288 (8,269)
MG (%)	79	39,7 (9,7)	68	34,3(7,7)	0,063 (-2,892)	52	38,2 (9,4)	17	39,4 (8,8)	0,565 (1,345)
IMG (kg/m ²)	79	18,4(7,7)	68	14,0 (6,7)	0,063 (-2,199)	52	26,0 (10,3)	17	26,3(9,9)	0,858 (0,494)
IMG, puntuación Z	79	5,5 (2,8)	68	4,0(2,4)	0,060 (-0,847)	52	6,9(3,4)	17	7,0 (3,3)	0,848 (0,175)
MLG (%)	79	60,3(9,7)	68	65,7 (7,7)	0,063 (2,892)	52	61,8 (9,4)	17	60,6(8,8)	0,565 (-1,345)
IMLG (kg/m ²)	79	27,0 (8,9)	68	25,5 (7,2)	0,848 (-0,224)	52	40,3(8,2)	17	38,7(9,8)	0,716 (-0,920)
IMLG, puntuación Z	73	9,9(5,1)	59	9,2 (4,2)	0,725 (-0,299)	52	13,5(4,2)	17	12,9(5,1)	0,734 (-0,451)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables antropométricas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna. IMC: índice de masa corporal, MG: masa grasa, IMG: índice de masa grasa, MLG: masa libre de grasa, IMLG: índice de masa libre de grasa.

Biomarcadores de salud cardiometabólica

Diferencias entre clústeres según estadio ponderal

Para estudiar el efecto de la dieta y el exceso de peso sobre los marcadores de salud cardiometabólica, se construyeron la **Tabla 22** y la **Figura 34**, que comparan los niveles de estos marcadores entre los individuos pertenecientes a cada clúster, en el total de la muestra y en cada una de las categorías de estadio ponderal. Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró:

- en el total de la muestra: niveles mayores de LDLc y menores de TAD,
- en el grupo con normopeso: niveles menores del índice HDLc/LDLc,
- en el grupo con sobrepeso: niveles menores de GGT.

No se encontraron diferencias significativas entre los clústeres para los niveles de estos parámetros en el grupo de sujetos con obesidad.

Diferencias entre clústeres según género y grupo etario

Para determinar el efecto del género y la edad asociado a la dieta sobre los marcadores anteriormente estudiados, se construyeron la **Figura 34** y las **Tablas 23, y 24**, en la que se enfrentan sus niveles entre los clústeres, en los grupos según género y en sus subgrupos etarios. Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró:

- en los varones (**Tabla 23**): niveles mayores de urea y ALT y menores de TAD,
- en los varones de 5 a 11 años (**Tabla 23**): niveles mayores de urea,
- en los varones de 12 a 16 años (**Tabla 24**) niveles mayores de creatinina, y menores de insulina, índice HOMA-IR, índice LDLc/HDLc, y transaminasas (AST, ALT, GGT),
- en las mujeres (**Tabla 24**): niveles mayores de colesterol total y LDLc, y menor índice LDLc/HDLc.

No se encontraron diferencias significativas para los niveles de los parámetros estudiados entre los clústeres en los grupos de mujeres de 5 a 11 años, ni en los varones de 12 a 16 años.

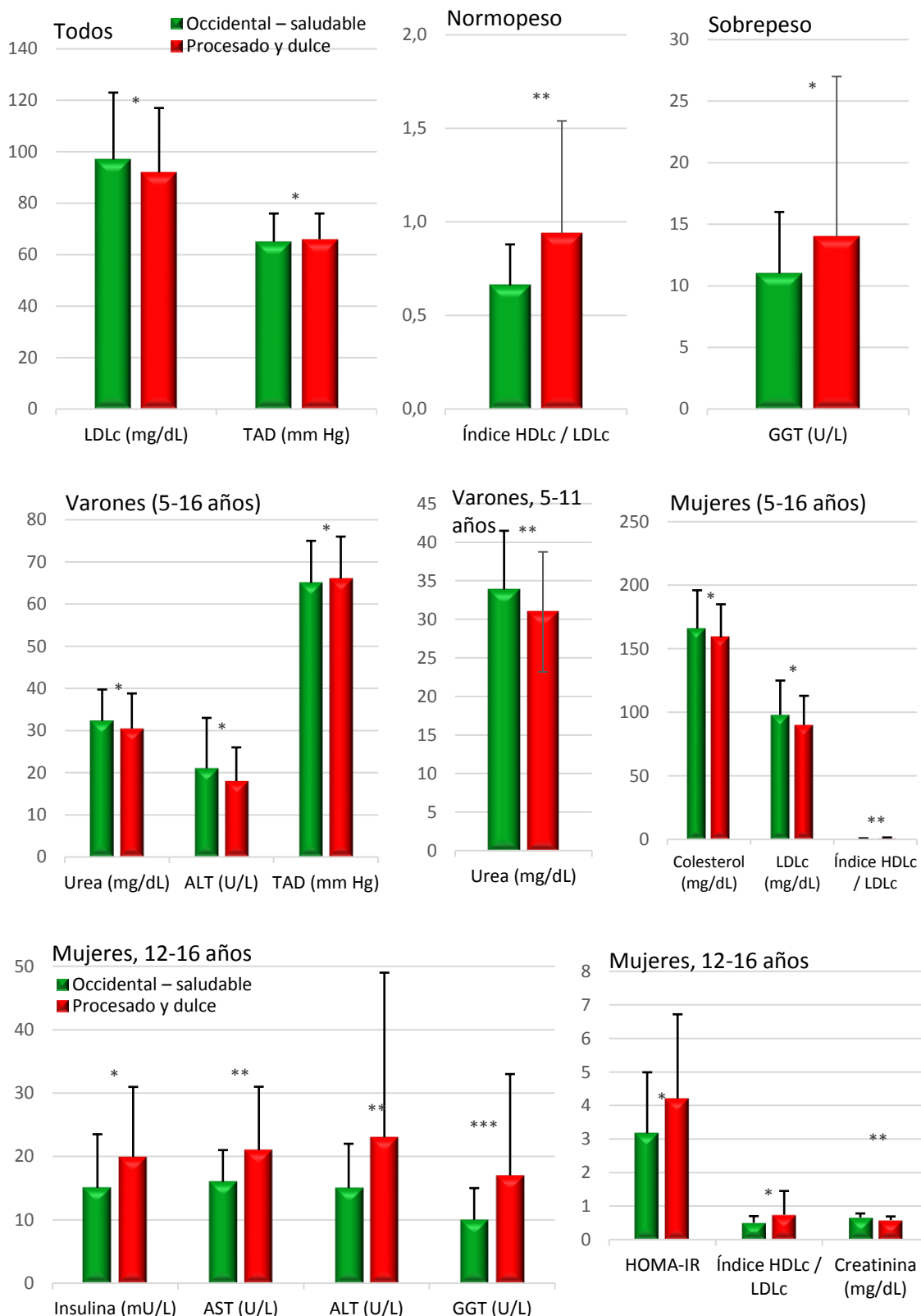


Figura 34. Marcadores de salud cardiometabólica según pertenencia a clústeres, categoría ponderal, género y edad. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). LDLc: colesterol en lipoproteínas de baja densidad, HDLc: colesterol en lipoproteínas de alta densidad, HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina, AST: aspartato transaminasa, ALT: alanina transaminasa, GGT: gamma glutamil transferasa. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna (valor p). *p<0,05; **p<0,01; *** p<0,001.

Tabla 22. Marcadores de salud cardiometabólica según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.

	Todos (n=674)				p (coeficiente B)	Normopeso (n=178)				p (coeficiente B)	Sobrepeso (n=165)				p (coeficiente B)	Obesidad (n=331)				P (coeficiente B)
	Occidental - saludable		Procesado y dulce			Occidental - saludable		Procesado y dulce			Occidental - saludable		Procesado y dulce			Occidental - saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Glucosa (mg/dL)	399	84 (8)	267	86 (8)	0,587 (0,336)	80	84(8)	97	86(7)	0,494 (0,744)	117	85(8)	48	88 (8)	0,185 (2,023)	202	84 (8)	122	85(8)	0,852 (-0,165)
Insulina (mU/L)	383	12,20(8,42)	260	11,52 (9,92)	0,856 (-0,119)	77	8,00 (4,54)	96	7,27 (4,87)	0,667 (-0,268)	110	11,11 (7,78)	47	10,55 (6,12)	0,623 (-0,657)	196	14,47 (9,18)	117	15,4 (12,44)	0,779 (-0,322)
HOMA-IR	381	2,57 (1,84)	259	2,48 (2,18)	0,991 (-0,002)	77	1,68 (1,00)	95	1,56 (1,08)	0,831 (-0,029)	110	2,35 (1,73)	47	2,36 (1,53)	0,927 (-0,028)	194	3,05 (2,00)	117	3,27 (2,70)	0,822 (-0,056)
QUICKI	381	0,35 (0,04)	259	0,35 (0,04)	0,449 (0,002)	77	0,37 (0,04)	95	0,38 (0,05)	0,591 (0,003)	110	0,35 (0,04)	47	0,35 (0,04)	0,728 (-0,003)	194	0,34 (0,04)	117	0,34 (0,04)	0,431 (0,003)
TG (mg/dL)	401	69 (34)	266	69(35)	0,792 (0,730)	80	57(23)	97	54(23)	0,636 (-1,630)	117	66 (30)	48	77 (44)	0,087 (11,619)	204	76(38)	121	77 (34)	0,825 (-0,961)
Colesterol (mg/dL)	401	165(30)	267	161 (28)	0,120 (-3,839)	80	169 (26)	97	164(28)	0,287 (-4,387)	117	166 (33)	48	163(31)	0,630 (-3,060)	204	162 (30)	122	159 (26)	0,367 (-3,117)
HDLc (mg/dL)	390	50(13)	262	55(15)	0,457 (0,006)	75	59(13)	94	65 (15)	0,274 (0,016)	113	49(11)	48	54 (14)	0,716 (-0,007)	202	47(12)	120	47(11)	0,975 (<0,001)
LDLc (mg/dL)	390	97 (26)	261	92(25)	0,041 (-4,566)	75	95(22)	94	87 (26)	0,173 (-5,211)	113	99 (30)	48	93(25)	0,554 (-3,348)	202	97 (26)	119	94 (24)	0,270 (-3,416)
Índice HDLc / LDLc	388	0,61 (0,46)	260	0,81 (0,67)	0,066 (0,084)	75	0,66 (0,22)	94	0,94 (0,6)	0,006 (0,211)	112	0,59 (0,43)	48	0,78 (0,65)	0,843 (0,019)	201	0,6 (0,54)	118	0,72 (0,73)	0,395 (0,061)
Creatinina (mg/dL)	399	0,56 (0,13)	267	0,54 (0,11)	0,789 (-0,002)	80	0,57 (0,14)	97	0,55 (0,13)	0,947 (0,001)	117	0,59 (0,14)	48	0,53 (0,1)	0,699 (0,008)	202	0,54 (0,12)	122	0,54 (0,1)	0,607 (-0,006)
Urea (mg/dL)	392	30,19 (7,08)	243	29,67 (8,56)	0,114 (-1,043)	80	30,35 (7,89)	97	29,42 (7,11)	0,377 (-1,020)	117	29,52 (6,19)	43	29,21 (8,83)	0,426 (-1,124)	195	30,52 (7,24)	103	30,11 (9,68)	0,392 (-0,864)
Ácido úrico (mg/dL)	399	4,7 (1,1)	267	4,4 (1,1)	0,862 (0,013)	80	4,0 (1,1)	97	3,9(1,0)	0,426 (0,108)	117	4,8(1,1)	48	4,3 (0,9)	0,825 (-0,042)	202	4,9 (1,0)	122	4,8(1,0)	0,756 (-0,034)
AST (U/L)	358	22(9)	244	23 (7)	0,945 (0,048)	78	24 (8)	92	25(6)	0,298 (-1,093)	106	20(6)	44	24(9)	0,055 (2,789)	174	22(10)	108	22(7)	0,742 (-0,385)
ALT (U/L)	361	20 (12)	246	19 (11)	0,311 (-1,045)	79	17 (9)	92	16(6)	0,259 (-1,365)	106	18 (9)	44	21(21)	0,118 (4,442)	176	22(14)	110	20 (8)	0,130 (-2,431)
GGT (U/L)	397	12 (7)	267	13 (7)	0,878 (0,086)	79	10 (3)	97	10(3)	0,164 (-0,684)	116	11(5)	48	14 (13)	0,013 (4,089)	202	14(9)	122	15(5)	0,359 (-0,781)
TAS (mm Hg)	395	109 (13)	266	108 (14)	0,220 (1,238)	79	104 (12)	97	100 (12)	0,218 (-2,297)	115	108(12)	48	106 (13)	0,594 (1,250)	201	112(14)	121	114 (12)	0,143 (2,085)
TAD (mm Hg)	395	65 (11)	266	66 (10)	0,019 (2,008)	79	61 (9)	97	63 (10)	0,181 (2,084)	115	64 (11)	48	63 (8)	0,498 (1,241)	201	67 (11)	121	70(10)	0,097 (2,099)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina, QUICKI: índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina, TG: triglicéridos, HDLc: colesterol en lipoproteínas de alta densidad, LDLc: colesterol en lipoproteínas de baja densidad, AST: aspartato transaminasa, ALT: alanina transaminasa, GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla 23. Marcadores de salud cardiometabólica en varones, según pertenencia a clústeres y edad.

	Todos varones(n=307)					5-11 años (n=196)					12-16 años (n=111)				
	Occidental – Saludable		Procesado y Dulce		p (coeficiente B)	Occidental – Saludable		Procesado y Dulce		p (coeficiente B)	Occidental – Saludable		Procesado y Dulce		p (coeficiente B)
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Glucosa (mg/dL)	174	85(8)	132	86 (8)	0,503 (0,622)	106	84(8)	89	85 (8)	0,419 (0,930)	68	86 (8)	43	89(7)	0,854 (0,299)
Insulina (mU/L)	163	11,27 (9,14)	127	10,46 (10,92)	0,809 (-0,262)	98	9,26 (6,61)	85	9,08 (12,05)	0,670 (0,592)	65	14,3 (11,39)	42	13,27 (7,56)	0,128 (-2,718)
HOMA-IR	163	2,4 (2)	127	2,28 (2,39)	0,927 (-0,022)	98	1,94 (1,43)	85	1,95 (2,62)	0,572 (0,169)	65	3,08 (2,51)	42	2,94 (1,66)	0,172 (-0,547)
QUICKI	163	0,36 (0,05)	127	0,36 (0,05)	0,667 (0,002)	98	0,37 (0,05)	85	0,37 (0,05)	0,966 (<0,001)	65	0,34 (0,04)	42	0,34 (0,03)	0,477 (0,005)
TG (mg/dL)	174	67 (37)	131	63 (34)	0,651 (-1,928)	106	67(41)	88	59 (31)	0,588 (-2,942)	68	68(29)	43	71 (37)	0,557 (4,087)
Colesterol (mg/dL)	174	164(30)	132	164(29)	0,880 (0,555)	106	167(33)	89	166(29)	0,816 (-1,131)	68	159(25)	43	158 (28)	0,537 (3,394)
HDLc (mg/dL)	167	50 (13)	131	57(16)	0,101 (0,021)	101	52 (13)	88	60,0(16)	0,127 (0,025)	66	48(11)	43	51(12)	0,904 (0,002)
LDLc (mg/dL)	167	97(26)	130	93(27)	0,599 (-1,750)	101	99(28)	87	93 (27)	0,346 (-4,199)	66	93 (22)	43	91(27)	0,655 (2,254)
Índice HDLc / LDLc	167	0,67 (0,6)	130	0,8 (0,6)	0,925 (0,007)	101	0,74 (0,74)	87	0,84 (0,63)	0,881 (-0,016)	66	0,55 (0,23)	43	0,73 (0,53)	0,309 (0,077)
Creatinina (mg/dL)	174	0,56 (0,13)	132	0,56 (0,12)	0,405 (0,010)	106	0,51 (0,11)	89	0,51 (0,1)	0,898 (0,002)	68	0,63 (0,12)	43	0,65 (0,11)	0,121 (0,031)
Urea (mg/dL)	171	32,28 (7,45)	120	30,47 (8,33)	0,031 (-2,158)	104	33,85 (7,63)	81	30,96 (7,78)	0,008 (-3,297)	67	29,85 (6,5)	39	29,44 (9,39)	0,797 (0,450)
Ácido úrico (mg/dL)	174	4,7(1,2)	132	4,4 (1,1)	0,800 (0,001)	106	4,3 (1,0)	89	4,0 (0,9)	0,589 (0,068)	68	5,3 (1,2)	43	5,2 (1,1)	0,824 (0,049)
AST (U/L)	156	23 (8)	120	24 (7)	0,579 (-0,581)	96	24(9)	80	25 (6)	0,491 (-0,910)	60	22 (7)	40	23(9)	0,375 (-1,536)
ALT (U/L)	157	21(12)	121	18 (8)	0,028 (-2,980)	97	21(12)	81	18(6)	0,064 (-2,881)	60	23(13)	40	20(11)	0,084 (-4,542)
GGT (U/L)	173	13 (9)	132	13(5)	0,096 (-1,384)	106	12 (6)	89	12(4)	0,340 (-0,661)	67	14 (12)	43	14 (5)	0,100 (-3,260)
TAS (mm Hg)	223	108(13)	139	107 (13)	0,382 (1,348)	135	106 (12)	105	105(12)	0,470 (1,389)	88	110 (13)	34	114(15)	0,605 (1,381)
TAD (mm Hg)	223	65(10)	139	66(10)	0,026 (2,850)	135	65 (11)	105	65(10)	0,074 (2,838)	88	66 (9)	34	69(11)	0,208 (2,841)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina, QUICKI: índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina, TG: triglicéridos, HDLc: colesterol en lipoproteínas de alta densidad, LDLc: colesterol en lipoproteínas de baja densidad, AST: aspartato transaminasa, ALT: alanina transaminasa, GGT: gamma-glutamil transpeptidasa, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla 24. Marcadores de salud cardiometabólica en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

	Todas mujeres (n=367)					5-11 años (n=243)					12-16 años (n=124)				
	Occidental – Saludable		Procesado y Dulce		p (coeficiente B)	Occidental – Saludable		Procesado y Dulce		p (coeficiente B)	Occidental – saludable		Procesado y dulce		p (coeficiente B)
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Glucosa (mg/dL)	225	84 (8)	135	85 (7)	0,965 (0,036)	135	83 (7)	101	85 (7)	0,589 (0,522)	90	85 (9)	34	84 (7)	0,468 (-1,205)
Insulina (mU/L)	220	12,89 (7,80)	133	12,53 (8,78)	0,959 (-0,040)	131	11,45 (6,97)	99	9,99 (6,09)	0,054 (-1,653)	89	15,02 (8,48)	34	19,9 (11,07)	0,030 (3,345)
HOMA-IR	218	2,70 (1,70)	132	2,68 (1,94)	0,967 (0,007)	129	2,38 (1,53)	98	2,15 (1,34)	0,098 (-0,311)	89	3,17 (1,82)	34	4,21 (2,51)	0,042 (0,694)
QUICKI	218	0,34 (0,04)	132	0,35 (0,04)	0,597 (0,002)	129	0,35 (0,04)	98	0,36 (0,04)	0,176 (0,007)	89	0,33 (0,04)	34	0,32 (0,03)	0,237 (-0,008)
TG (mg/dL)	227	71(31)	135	74 (35)	0,405 (3,017)	137	67 (28)	101	71(34)	0,415 (3,459)	90	76 (36)	34	84(35)	0,695 (2,772)
Colesterol (mg/dL)	227	166 (30)	135	159 (26)	0,025 (-7,519)	137	168 (29)	101	162(27)	0,066 (-7,542)	90	162 (31)	34	152(23)	0,191 (-8,034)
HDLc (mg/dL)	223	49 (13)	131	53 (15)	0,581 (-0,006)	134	52 (13)	97	55(16)	0,266 (-0,016)	89	45 (12)	34	47(11)	0,578 (0,011)
LDLc (mg/dL)	223	98 (27)	131	90 (23)	0,026 (-6,813)	134	98 (27)	97	92(23)	0,122 (-5,835)	89	98 (27)	34	86 (21)	0,094 (-9,126)
Índice HDLc / LDLc	221	0,57 (0,32)	130	0,82 (0,74)	0,009 (0,155)	133	0,61 (0,38)	97	0,85 (0,76)	0,107 (0,129)	88	0,5 (0,2)	33	0,74 (0,71)	0,023 (0,187)
Creatinina (mg/dL)	225	0,57 (0,14)	135	0,53 (0,10)	0,201 (-0,015)	135	0,51 (0,12)	101	0,51 (0,09)	0,577 (0,008)	90	0,66 (0,12)	34	0,58 (0,11)	0,006 (-0,063)
Urea (mg/dL)	221	28,57 (6,34)	123	28,9 (8,74)	0,870 (-0,144)	132	29,04 (6,48)	91	29,23 (8,51)	0,877 (-0,170)	89	27,88 (6,09)	32	27,97 (9,46)	0,911 (0,169)
Ácido úrico (mg/dL)	225	4,69 (1,09)	135	4,38 (1,02)	0,883 (-0,015)	135	4,43 (1,1)	101	4,13 (0,91)	0,314 (-0,130)	90	5,09 (0,96)	34	5,11 (0,99)	0,0617 (0,086)
AST (U/L)	202	20 (9)	124	23 (7)	0,602 (0,491)	122	23 (10)	96	23 (6)	0,203 (-1,470)	80	16 (5)	28	21(10)	0,005 (4,573)
ALT (U/L)	204	19 (11)	125	19 (14)	0,611 (0,764)	123	21 (13)	97	17 (7)	0,069 (-2,884)	81	15 (7)	28	23 (26)	0,009 (8,723)
GGT (U/L)	224	11 (5)	135	13 (9)	0,064 (1,408)	134	12 (5)	101	12(4)	0,055 (-1,122)	90	10 (5)	34	17(16)	0,001 (6,283)
TAS (mm Hg)	172	110 (14)	127	108 (15)	0,503 (0,887)	104	106 (13)	86	105(13)	0,888 (-0,223)	68	116 (14)	41	116(14)	0,519 (1,552)
TAD (mm Hg)	172	65 (11)	127	66 (10)	0,327 (1,133)	104	64 (10)	86	65 (10)	0,984 (-0,031)	68	66 (13)	41	68(9)	0,098 (3,103)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina, QUICKI: índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina, TG: triglicéridos, HDLc: colesterol en lipoproteínas de alta densidad, LDLc: colesterol en lipoproteínas de baja densidad, AST: aspartato transaminasa, ALT: alanina transaminasa, GGT: gamma-glutamil transpeptidasa, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

Biomarcadores de estrés oxidativo

Para estudiar el efecto de la dieta y el exceso de peso sobre los marcadores de estrés oxidativo, se construyeron la **Tabla 25** y la **Figura 35**, que enfrenta los niveles de estos marcadores en cada clúster, en el total de la muestra y en cada una de las categorías de estado ponderal. Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró:

- en el total de la muestra: niveles mayores del índice carotenos/TG, y mayor actividad catalasa,
- en el grupo con sobrepeso: menor actividad catalasa.

No se encontraron diferencias significativas entre los clústeres para los niveles de estos parámetros en los grupos de sujetos con normopeso y obesidad.

Para determinar el efecto del género y la edad asociado a la dieta sobre los marcadores anteriormente estudiados, se construyeron las **Tablas 26 y 27**, en las que se enfrentan sus niveles entre los clústeres, en los grupos según género y en sus subgrupos etarios. Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró menor actividad catalasa en las mujeres de 5 a 11 años (**Figura 35**).

No se encontraron diferencias significativas para los niveles de los parámetros estudiados en el resto de los subgrupos.

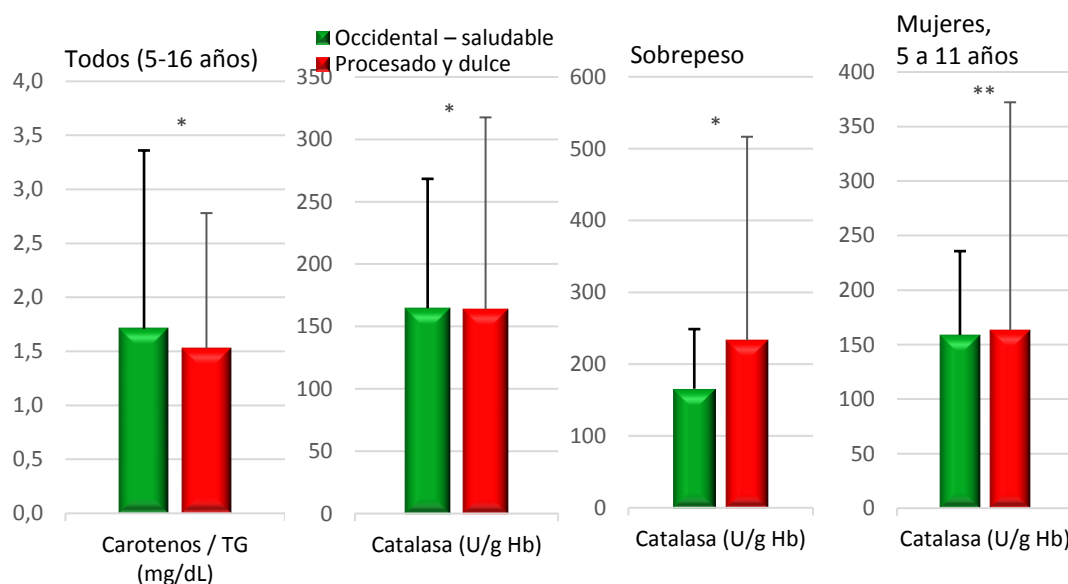


Figura 35. Marcadores de estrés oxidativo según pertenencia a clústeres, categoría ponderal, género y edad. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). TG: triglicéridos, Hb: hemoglobina. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, y educación materna (valor p). * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Tabla 25. Marcadores de estrés oxidativo según pertenencia a clusteres y categoría ponderal.

	Todos (n=674)				p (coeficiente B)	Normopeso (n=178)				p (coeficiente B)	Sobrepeso (n=165)				p (coeficiente B)	Obesidad (n=331)				p (coeficiente B)
	Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Vitamina D	237	20,1(7,8)	88	20,4(9,9)	0,499 (-0,669)	31	20,8 (8,0)	23	24,9 (13,3)	0,342 (2,060)	81	21,2(7,7)	19	17,6 (8,0)	0,077 (-3,857)	125	19,2 (7,7)	46	19,2 (7,9)	0,857 (0,239)
Retinol (mg/L)	1100,30	(0,09)	850,30	(0,08)	0,839 (-0,003)	25	0,30 (0,06)	25	0,29 (0,08)	0,829 (-0,005)	37	0,30 (0,09)	16	0,31 (0,09)	0,288 (-0,041)	48	0,31 (0,1)	44	0,31 (0,08)	0,798 (0,005)
Carotenos / TG (mg/dL)	1061,71	(1,65)	841,53	(1,25)	0,023 (-0,001)	25	2,70 (2,32)	25	2,55 (1,56)	0,242 (-0,001)	37	1,43 (1,12)	16	1,34 (0,81)	0,728 (-0,001)	44	1,38 (1,36)	43	1,00(0,76)	0,059 (-0,001)
Tocoferoles /TG (mg/L)	1100,14	(0,07)	840,15	(0,07)	0,676 (0,005)	25	0,17 (0,07)	25	0,19 (0,07)	0,249 (0,026)	37	0,13 (0,06)	16	0,12 (0,06)	0,972 (-0,001)	48	0,13 (0,08)	43	0,13 (0,05)	0,977 (-0,001)
TAC (mM Eq Trolox®)	2622,05	(0,87)	1362,09	(0,91)	0,246 (0,112)	59	1,88 (0,66)	62	1,99 (0,75)	0,269 (0,150)	79	2,06 (0,85)	29	2,19 (1,13)	0,182 (0,301)	124	2,11 (0,97)	45	2,17 (0,96)	0,740 (0,055)
Catalasa (U/g Hb)	243	164,68 (103,66)	137	163,94 (153,67)	0,014 (31,124)	48	119,65 (71,23)	59	136,22 (119,74)	0,269 (21,754)	66	165,71 (83,01)	25	232,91 (283,63)	0,014 (97,897)	129	180,90 (118,02)	53	162,27 (74,02)	0,641 (-7,300)
Isorprostano (ng /mg creati- nina)	2182,63	(2,20)	1203,14	(2,19)	0,147 (0,045)	44	2,96 (1,73)	46	3,47 (2,20)	0,230 (0,063)	60	2,56 (2,14)	21	3,66 (2,73)	0,321 (0,080)	114	2,54 (2,39)	49	2,58 (1,82)	0,767 (0,013)
8OHdG (ng /mg creati- nina)	220	14,69 (10,09)	149	16,97 (11,07)	0,525 (0,020)	45	15,33 (9,98)	46	19,14 (12,11)	0,185 (0,075)	61	15,28 (12,04)	21	17,46 (8,69)	0,889 (-0,010)	114	14,11 (9,00)	49	14,54 (10,54)	0,912 (0,005)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). TG: triglicéridos, TAC: capacidad antioxidante total, Hb: hemoglobina, GR: glutatión reductasa, SOD: superóxido dismutasa, GPOX: glutatión peroxidasa, 8OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

Tabla 26. Marcadores de estrés oxidativo en varones, según pertenencia a clústeres y edad.

	Todos, varones (n=307)					5-11 años (n=196)					6-12 años (n=111)				
	Occidental – saludable		Procesado y dulce		P (coeficiente B)	Occidental – saludable		Procesado y dulce		P (coeficiente B)	Occidental – saludable		Procesado y dulce		P (coeficiente B)
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Vitamina D	103	20,8 (7,9)	46	21,9(11,7)	0,579 (-0,845)	63	21,1 (8,2)	34	22,0(9,5)	0,996 (-0,010)	40	20,3 (7,6)	12	21,6 (16,9)	0,527 (-1,967)
Retinol (mg/L)	45	0,3 (0,07)	44	0,3 (0,08)	0,538 (-0,012)	26	0,29 (0,08)	28	0,29 (0,08)	0,608 (-0,013)	19	0,32 (0,06)	16	0,32 (0,07)	0,862 (-0,006)
Carotenos / TG (mg/dL)	44	1,99 (2,06)	44	1,77 (1,38)	0,090 (-0,001)	25	2,43 (2,42)	28	1,91 (1,35)	0,122 (-0,001)	19	0,14 (1,32)	16	1,54 (1,44)	0,393 (<0,001)
Vitamina E /TG (mg/L)	45	0,15 (0,07)	44	0,16 (0,07)	0,890 (0,002)	26	0,16 (0,08)	28	0,16 (0,07)	0,929 (-0,002)	19	0,13 (0,06)	16	0,14 (0,06)	0,745 (0,009)
TAC (mM Eq Trolox®)	118	2,00(0,86)	67	2,05 (0,87)	0,372 (0,123)	70	1,75 (0,8)	49	1,93 (0,82)	0,198 (0,205)	48	2,35 (0,82)	18	2,39 (0,93)	0,613 (0,123)
Catalasa (U/g Hb)	108	158,50 (87,03)	135	169,62 (115,34)	0,116 (23,822)	68	150,52 (78,91)	48	166,02 (177,96)	0,193 (25,376)	40	172,06 (98,93)	17	146,40 (60,71)	0,618 (11,042)
Isoprostanos (ng /mg creatinina)	97	2,57 (2,58)	59	3,04 (2,43)	0,483 (0,033)	59	2,72 (3,03)	42	3,10 (2,37)	0,254 (0,066)	38	2,34 (1,67)	17	2,91 (2,65)	0,542 (-0,046)
8OHdG (ng /mg creatinina)	97	14,60 (8,82)	59	17,05 (11,36)	0,610 (0,022)	58	15,51 (8,83)	42	18,52 (11,69)	0,227 (0,065)	39	13,25 (8,74)	17	13,48 (9,89)	0,402 (-0,061)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). TG: triglicéridos, TAC: capacidad antioxidante total, Hb: hemoglobina, GR: glutatión reductasa, SOD: superóxido dismutasa, GPOX: glutatión peroxidasa, 8OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

Tabla 27. Marcadores de estrés oxidativo en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

	Todas, mujeres (n=367)					5-11 años (n=243)					6-12 años (n=124)				
	Occidental – saludable		Procesado y dulce		P (coeficiente B)	Occidental – saludable		Procesado y dulce		P (coeficiente B)	Occidental – saludable		Procesado y dulce		P (coeficiente B)
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Vitamina D	134	19,5 (7,7)	42	18,8(7,3)	0,649 (-0,597)	77	20,2 (7,5)	25	18,3(7,2)	0,232 (-2,111)	57	18,7 (7,8)	17	19,5(7,5)	0,480 (1,380)
Retinol (mg/L)	65	0,3 (0,1)	41	0,3 (0,09)	0,952 (0,001)	37	0,3 (0,1)	31	0,3 (0,09)	0,989 (<0,001)	28	0,3 (0,1)	10	0,31 (0,08)	0,177 (0,063)
Carotenos / TG (mg/dL)	62	1,51 (1,27)	40	1,25 (1,05)	0,158 (<0,001)	36	1,71 (1,39)	30	1,4 (1,13)	0,310 (<0,001)	26	1,23 (1,05)	10	0,8 (0,65)	0,656 (<0,001)
Vitamina E /TG (mg/L)	65	0,14 (0,07)	40	0,14 (0,06)	0,566 (0,009)	37	0,14 (0,06)	30	0,14 (0,06)	0,970 (-0,001)	28	0,13 (0,08)	10	0,13 (0,06)	0,145 (0,053)
CAT (mM Eq Trolox®)	144	2,08 (0,89)	69	2,13 (0,95)	0,507 (0,089)	84	1,87 (0,77)	48	2,1 (0,9)	0,327 (0,150)	60	2,38 (0,96)	21	2,19 (1,06)	0,528 (-0,162)
Catalasa (U/g Hb)	65	160,89 (114,11)	72	166,70 (182,98)	0,058 (37,108)	88	158,84 (76,88)	54	163,41 (208,82)	0,010 (63,732)	47	189,80 (164,11)	18	176,56 (61,15)	0,671 (-15,523)
Isoprostanos (ng /mg creatinina)	121	2,68 (1,85)	61	3,22 (1,95)	0,147 (0,061)	75	2,66 (2,01)	45	3,56 (1,89)	0,156 (0,081)	46	2,71 (1,58)	16	3,14 (2,16)	0,268 (0,074)
8OHdG (ng /mg creatinina)	123	14,75 (11,03)	61	16,88 (10,87)	0,617 (0,023)	77	15,66 (12,37)	45	17,09 (10,66)	0,686 (0,023)	46	13,24 (8,22)	16	16,29 (11,78)	0,273 (0,091)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). TG: triglicéridos, TAC: capacidad antioxidante total, Hb: hemoglobina, GR: glutatión reductasa, SOD: superóxido dismutasa, GPOX: glutatión peroxidasa, 8OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial

Para estudiar el efecto de la dieta y el exceso de peso sobre adipoquinas y biomarcadores de inflamación y daño endotelial, se construyó la **Tabla 28** y la **Figura 36**, que enfrenta los niveles de estos marcadores en cada clúster, en el total de la muestra y en cada una de las categorías de estadió ponderal. Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró:

- en el total de la muestra: niveles mayores de leptina y MPO, y menores de TNF α , MCP-1, tPAI-1, y SVCAM-1,
- en el grupo con sobrepeso: niveles mayores de HGF, y menores de leptina, TNF α , y tPAI-1.
- en el grupo con obesidad: niveles menores de MCP-1.

No se encontraron diferencias significativas entre los clústeres para los niveles de estos parámetros en los grupos de sujetos con normopeso.

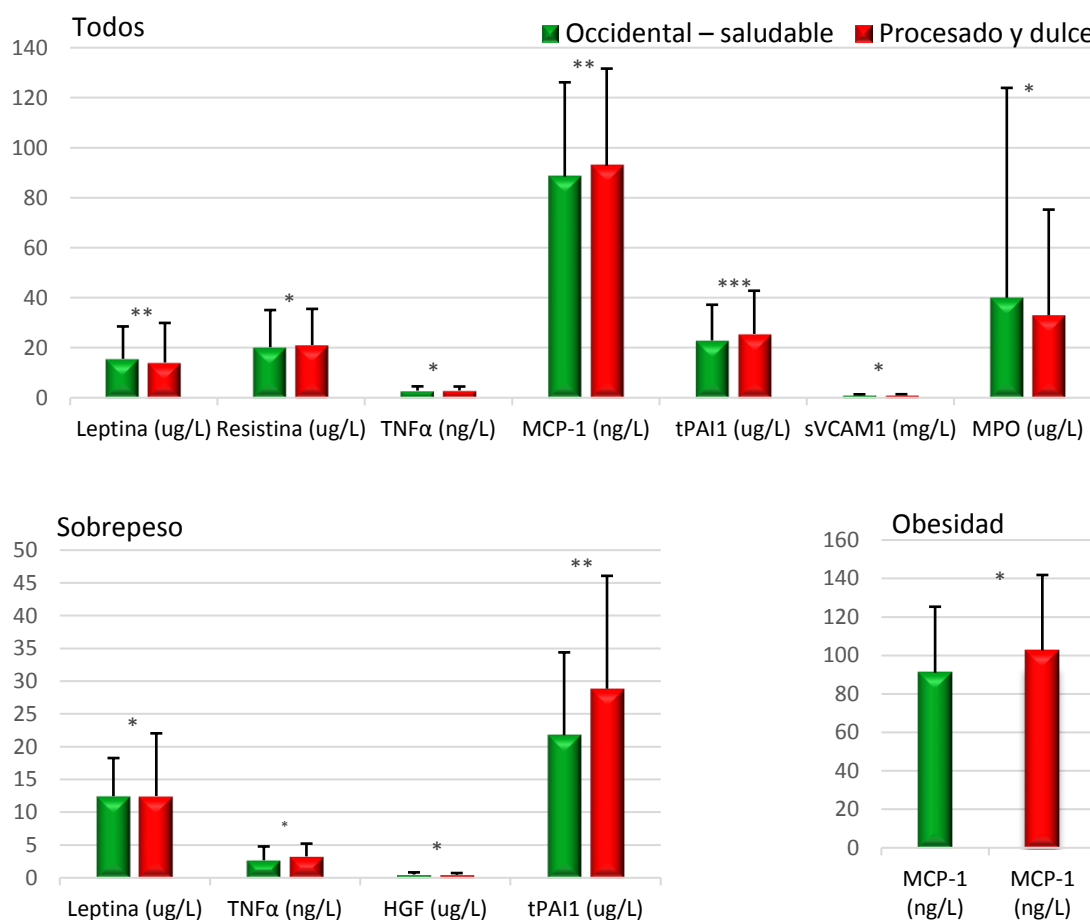


Figura 36. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial según pertenencia a clústeres y categoría ponderal. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, tPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 – total, SVCAM-1: molécula soluble de adhesión a células vasculares 1, MPO: mieloperoxidasa, HGF: factor de crecimiento de hepatocitos. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p) *p \leq 0,05; **p \leq 0,01; *** \leq 0,001.

Para determinar el efecto del género y la edad asociado a la dieta sobre los marcadores anteriormente estudiados, se construyeron las **Tablas 29 y 30**, en la que se enfrentan sus niveles entre los clústeres, en los grupos según género y en sus subgrupos etarios. Respecto al clúster PD, el clúster OS mostró:

- en los varones (**Figura 37**): niveles mayores de leptina, y menores de TNF α , MCP-1, y tPAI-1,
- en los varones de 5 a 11 años (**Figura 37**): niveles menores de leptina, índice adiponec-tina/leptina, MCP-1, tPAI-1, y sVICAM,
- en los varones de 12 a 16 años (**Figura 37**): niveles menores de TNF α ,
- en las mujeres (**Figura 38**): niveles mayores de MPO y menores de sVCAM-1,
- en las mujeres de 12 a 16 años (**Figura 38**): niveles menores de tPAI-1.

No se encontraron diferencias significativas entre los clústeres para los niveles de estos parámetros en el grupo de mujeres de 5 a 11 años.

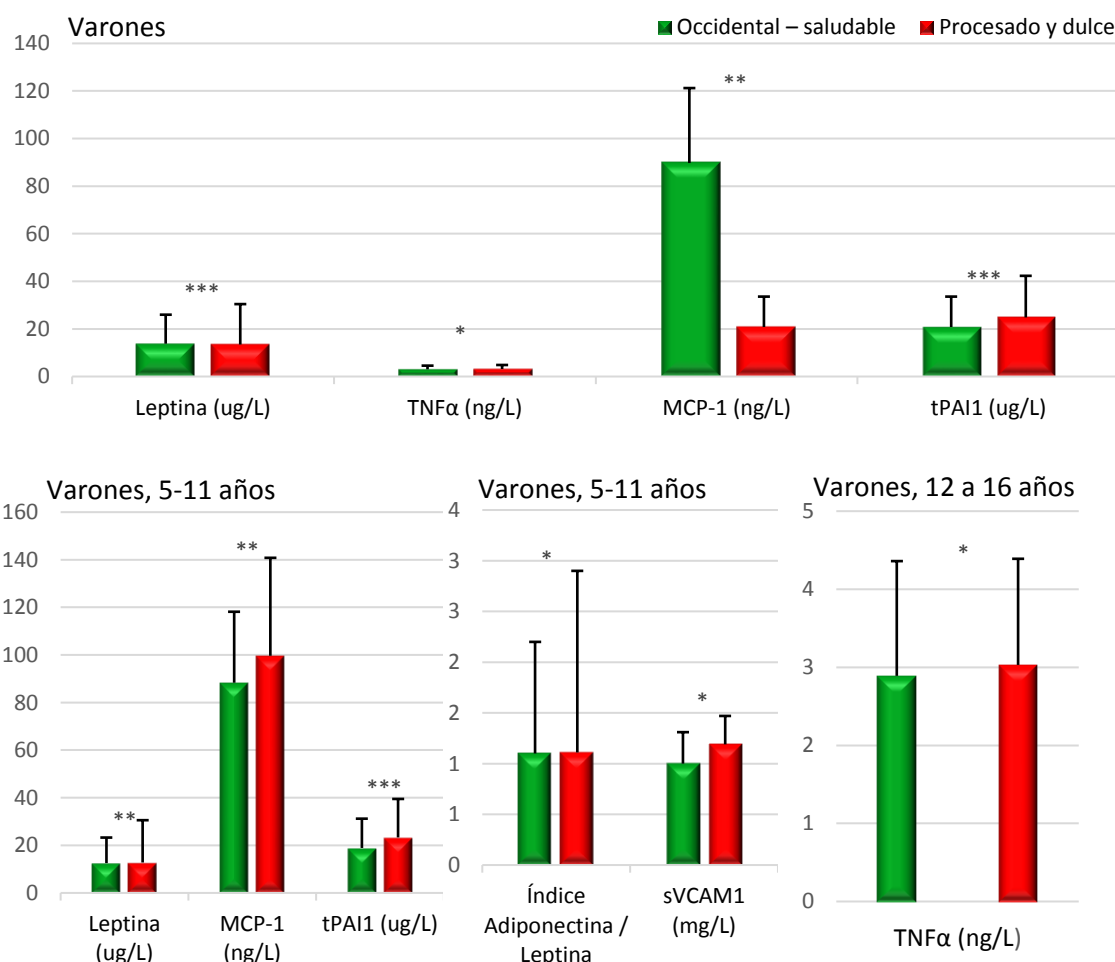


Figura 37. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en varones, según pertenencia a clústeres y edad. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, tPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 – total, sVCAM-1: molécula soluble de adhesión a células vasculares 1, MPO: mieloperoxidasa, HGF: factor de crecimiento de hepatocitos. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p) *p \leq 0,05; **p \leq 0,01; ***p \leq 0,001.

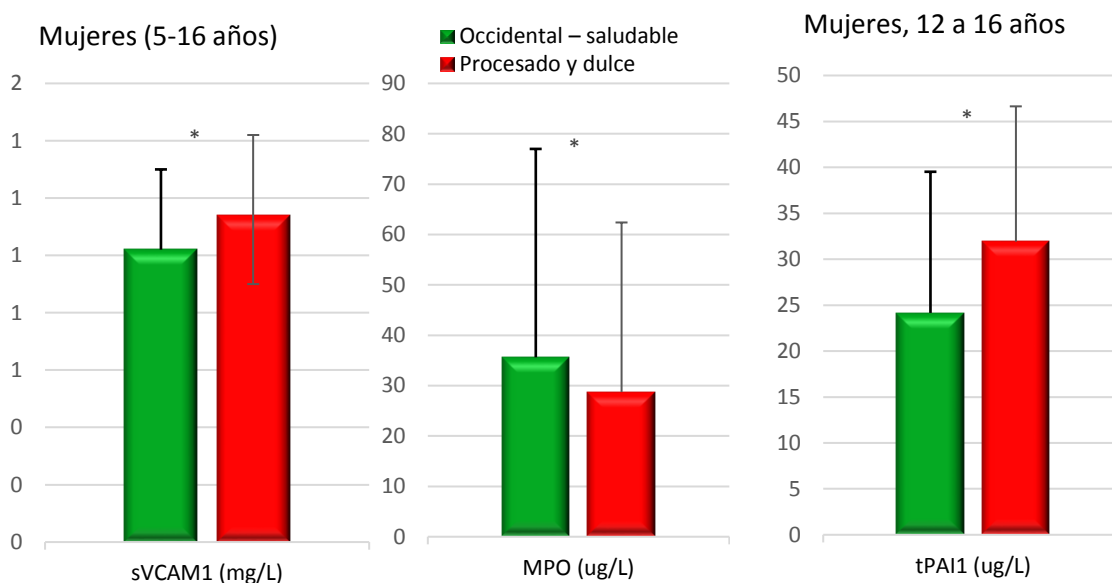


Figura 38. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad. Eje Y: unidades indicadas en el eje X. Eje X: parámetros (unidades). SVCAM-1: molécula soluble de adhesión a células vasculares 1, MPO: mieloperoxidasa, tPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 – total. p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p) * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Tabla 28. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial según pertenencia a clústeres y categoría ponderal.

	Todos (n=674)				p (Coeficiente B)	Normopeso (n=178)				p (Coeficiente B)	Sobrepeso (n=165)				p (Coeficiente B)	Obesidad (n=331)				p (Coeficiente B)
	Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce			Occidental – saludable		Procesado y dulce		
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Adiponectina (mg/L)	346	14,58 (8,67)	220	15,18 (8,31)	0,508 (0,496)	78	17,27 (11,37)	91	17,08 (9,52)	0,847 (0,314)	100	14,91 (7,86)	42	14,51 (8,86)	0,740 (0,554)	168	13,13 (7,31)	87	13,51 (6,05)	0,422 (0,744)
Leptina (ug/L)	347	15,56 (12,96)	217	14,09 (15,82)	0,005 (2,630)	78	4,59 (4,89)	88	3,95 (4,26)	0,353 (0,584)	100	12,44 (5,83)	42	12,47 (9,57)	0,027 (3,125)	169	22,47 (14,32)	87	25,13 (18,36)	0,186 (2,440)
Índice Adiponectina / Leptina	344	1,51 (1,71)	217	1,23 (1,55)	0,228 (0,141)	77	0,47 (0,99)	88	0,29 (0,36)	0,613 (-0,057)	99	1,11 (0,86)	42	1,04 (0,63)	0,440 (0,127)	168	2,22 (2,01)	87	2,28 (1,91)	0,878 (0,034)
Resistina (ug/L)	344	20,18 (14,89)	220	21,06 (14,47)	0,012 (-0,060)	78	24,07 (21,24)	91	23,85 (17,18)	0,192 (-0,058)	99	18,43 (10,37)	42	18,80 (14,73)	0,081 (-0,095)	167	19,4 (13,27)	87	19,24 (10,32)	0,110 (-0,053)
Leucocitos	400	6897(1862)	266	6991 (1846)	0,955 (-8,721)	80	6364 (1572)	96	6519(1536)	0,485 (175,656)	117	6771 (1558)	48	7332 (1602)	0,199 (392,064)	203	7180 (2070)	122	7229(2082)	0,302 (-257,116)
CRP (mg/L)	301	2,62 (3,97)	228	2,81 (5,09)	0,935 (-0,032)	63	1,11 (3,11)	86	0,96 (2,18)	0,504 (-0,307)	86	1,93 (2,78)	39	1,66 (1,76)	0,073 (-1,017)	152	3,63 (4,56)	103	4,79 (6,73)	0,644 (0,337)
TNFα (ng/L)	347	2,82 (1,72)	219	2,89 (1,58)	0,014 (0,050)	77	2,27 (1,20)	91	2,4 (1,34)	0,235 (0,043)	101	2,67 (2,11)	42	3,26 (1,95)	0,029 (0,113)	169	3,15 (1,59)	86	3,23 (1,48)	0,393 (0,024)
HGF (ug/L)	101	0,46 (0,34)	80	0,49 (0,29)	0,060 (0,070)	30	0,35 (0,23)	31	0,44 (0,31)	0,169 (0,084)	34	0,49 (0,33)	16	0,49 (0,23)	0,044 (0,163)	37	0,53 (0,40)	33	0,53 (0,31)	0,693 (-0,023)
NGF (ng/L)	102	18,74 (34,36)	77	12,69 (20,87)	0,933 (-0,423)	30	9,12 (10,36)	29	12,26 (18,41)	0,165 (5,982)	34	24,87 (36,88)	17	11,96 (18,93)	0,407 (-10,481)	38	20,85 (42,56)	31	13,49 (24,39)	0,794 (-2,612)
MCP-1 (ng/L)	347	88,47 (37,69)	220	92,81 (38,84)	0,007 (9,135)	78	83,54 (28,28)	91	85,21 (39,62)	0,368 (4,801)	100	88,01 (48,11)	42	89,70 (32,51)	0,654 (4,092)	169	91,01 (34,32)	87	102,26 (39,22)	0,011 (12,331)
tPAI-1 (ug/L)	346	22,9 (14,29)	219	25,48 (17,31)	0,001 (4,588)	78	16,31 (12,21)	91	17,8 (12,94)	0,113 (3,281)	99	21,76 (12,64)	41	28,85 (17,23)	0,008 (7,921)	169	26,61 (14,93)	87	31,92 (18,34)	0,095 (3,595)
aPAI-1 (ug/L)	102	11,91 (12,29)	82	18,98 (23,99)	0,111 (0,104)	30	7,51 (7,63)	31	7,28 (7,79)	0,858 (0,023)	34	9,70 (6,40)	17	16,99 (15,84)	0,490 (0,316)	38	17,37 (16,72)	34	30,64 (31,06)	0,297 (0,087)
Selectina (ug/L)	102	27,34 (14,7)	81	30,38 (16,59)	0,312 (0,040)	30	27,86 (15,66)	31	24,51 (11,69)	0,428 (-0,051)	33	22,45 (11,9)	16	34,89 (20,32)	0,076 (0,178)	39	31,06 (15,25)	34	33,6 (17,38)	0,346 (0,055)
sICAM1 (mg/L)	346	0,14 (0,13)	219	0,14 (0,1)	0,261 (0,012)	78	0,11 (0,05)	91	0,12 (0,10)	0,105 (0,021)	99	0,13 (0,09)	41	0,15 (0,13)	0,384 (0,019)	169	0,16 (0,17)	87	0,15 (0,07)	0,978 (-0,001)
sVCAM1 (mg/L)	102	1,04 (0,32)	80	1,14 (0,25)	0,024 (0,046)	30	1,07 (0,33)	30	1,20 (0,27)	0,062 (0,068)	33	1,00 (0,27)	16	1,15 (0,28)	0,313 (0,046)	39	1,04 (0,34)	34	1,07 (0,22)	0,448 (0,024)
MMP-9 (ug/L)	102	86,42 (73,12)	81	88,30 (45,53)	0,926 (0,003)	30	77,06 (40,17)	31	78,26 (39,45)	0,854 (-0,011)	33	68,85 (32,88)	16	79,78 (31,54)	0,740 (0,025)	39	108,48 (105,98)	34	101,46 (53,39)	0,758 (-0,022)
MPO (ug/L)	345	39,99 (83,94)	218	32,95 (42,29)	0,034 (-13,907)	78	42,25 (77,48)	90	36,98 (50,22)	0,131 (-15,562)	100	27,96 (29,79)	41	29,97 (39,36)	0,549 (-4,015)	167	46,15 (105,63)	87	30,18 (33,95)	0,181 (-16,508)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). CRP: proteína C reactiva, TNFα: factor de necrosis tumoral alfa, HGF: factor de crecimiento de hepatocitos, NGF: factor de crecimiento neural, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, tPAI1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 – total, aPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 - activo, sICAM1: molécula soluble de adhesión intercelular 1, sVCAM-1: molécula soluble de adhesión a células vasculares 1, MMP-9: metaloproteasa de la matriz 9, MPO: mieloperoxidasa.

Tabla 29. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en varones, según pertenencia a clústeres y edad.

	Todos, varones (n=307)					p (coeficiente B)	5-11 años (n=196)					p (coeficiente B)	12-16 años (n=111)					p (coeficiente B)	
	Occidental – saludable		Procesado y dulce		Occidental – saludable		Procesado y dulce		Occidental – saludable		Procesado y dulce		Occidental – saludable		Procesado y dulce				
	n	X (DE)	n	X (DE)	n		X (DE)	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	n		X (DE)
Adiponectina (mg/L)	154	14,39 (9,67)	107	15,11 (7,35)	0,586 (0,628)	95	15,63 (10,32)	78	15,76 (7,69)	0,800 (0,375)	59	12,4 (8,22)	29	13,36 (6,13)	0,578 (1,065)				
Leptina (ug/L)	154	13,8 (12,18)	104	13,45 (16,99)	0,001 (4,389)	95	12,52 (10,74)	76	12,78 (17,78)	0,004 (5,176)	59	15,87 (14,05)	28	15,27 (14,78)	0,474 (1,363)				
Índice Adiponectina / Leptina	152	1,41 (1,68)	104	1,21 (1,83)	0,068 (0,326)	93	1,10(1,10)	76	1,11 (1,79)	0,044 (0,390)	59	1,91 (2,24)	28	1,49 (1,95)	0,882 (-0,056)				
Resistina (ug/L)	154	19,35 (15,87)	107	21,00 (16,01)	0,065 (-0,069)	95	19,74 (17,56)	78	19,73 (15,1)	0,078 (-0,083)	59	18,71 (12,81)	29	24,4 (18,07)	0,624 (-0,031)				
Leucocitos	174	6890(1836)	131	7080 (177)	0,286 (237,265)	106	6810 (1962)	88	7206 (1875)	0,070 (521,194)	68	7013 (1625)	43	6824 (1543)	0,828 (-76,401)				
CRP (mg/L)	125	2,71 (4,02)	112	3,00 (5,71)	0,361 (0,559)	74	3,01 (4,88)	73	2,83 (5,49)	0,471 (0,605)	51	2,26 (2,22)	39	3,31 (6,17)	0,449 (0,667)				
TNFα (ng/L)	155	3,02 (1,55)	107	3,15 (1,7)	0,024 (0,067)	96	3,09 (1,6)	78	3,2 (1,82)	0,232 (0,042)	59	2,89 (1,47)	29	3,03 (1,36)	0,030 (0,126)				
HGF (ug/L)	45	0,47 (0,28)	40	0,53 (0,32)	0,098 (0,092)	26	0,47 (0,28)	28	0,53 (0,35)	0,157 (0,089)	19	0,46 (0,30)	12	0,52 (0,27)	0,357 (0,108)				
NGF (ng/L)	45	19,68 (40,44)	38	13,42 (19,52)	0,880 (-1,277)	26	24,22 (51,41)	26	15,86 (23,25)	0,942 (0,897)	19	13,47 (16,04)	12	8,13 (2,94)	0,422 (-5,958)				
MCP-1 (ng/L)	155	89,73 (31,5)	107	98,29 (38,15)	0,004 (13,182)	96	88,33 (29,83)	78	99,65 (41,16)	0,007 (15,497)	59	92,01 (34,18)	29	94,62 (28,82)	0,296 (8,473)				
tPAI1 (ug/L)	155	20,81 (12,78)	107	24,84 (17,48)	<0,001 (7,243)	96	18,89 (12,31)	78	23,32 (16,17)	<0,001 (7,745)	59	23,93 (13,01)	29	28,93 (20,35)	0,099 (5,873)				
aPAI-1 (ug/L)	45	8,90(7,24)	41	16,76 (24,65)	0,276 (0,110)	26	8,15 (7,09)	29	14,57 (23,09)	0,133 (0,182)	19	9,92 (7,52)	12	22,03 (28,45)	0,387 (-0,172)				
Selectina (ug/L)	46	30,41 (13,9)	41	28,35 (14,4)	0,988 (0,001)	27	29,11 (13,9)	29	31,4 (15,38)	0,280 (0,073)	19	32,26 (14,07)	12	20,97 (8,25)	0,077 (-0,176)				
sICAM1 (mg/L)	154	0,14 (0,1)	107	0,14 (0,11)	0,290 (0,015)	96	0,14 (0,12)	78	0,14 (0,13)	0,296 (0,021)	58	0,13 (0,07)	29	0,12 (0,06)	0,876 (-0,003)				
sVCAM1 (mg/L)	46	1,05 (0,36)	40	1,13 (0,27)	0,094 (0,058)	27	1,00 (0,31)	28	1,19 (0,28)	0,011 (0,106)	19	1,13 (0,42)	12	0,98 (0,16)	0,274 (-0,076)				
MMP-9 (ug/L)	46	77,38 (44,89)	41	86,24 (49,3)	0,473 (0,038)	27	75,83 (51,56)	29	82,51 (49,36)	0,364 (0,054)	19	79,59 (34,47)	12	95,25 (50,10)	0,626 (0,050)				
MPO (ug/L)	155	45,36 (116,55)	106	37,39 (49,61)	0,244 (-15,174)	96	51,2 (136,77)	78	40,58 (51,62)	0,491 (-12,139)	59	35,84 (72,67)	28	28,48 (43,13)	0,222 (-20,190)				

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). CRP: proteína C reactiva, TNFα: factor de necrosis tumoral alfa, HGF: factor de crecimiento de hepatocitos, NGF: factor de crecimiento neural, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, tPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 – total, aPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 - activo, sICAM1: molécula soluble de adhesión intercelular 1, SVCAM-1: molécula soluble de adhesión a células vasculares 1, MMP-9: metaloproteasa de la matriz 9, MPO: mieloperoxidasa.

Tabla 30. Adipoquinas, biomarcadores de inflamación y daño endotelial en mujeres, según pertenencia a clústeres y edad.

	Todas, mujeres (n=367)					5-11 años (n=243)					12-16 años (n=124)				
	Occidental – saludable		Procesado y dulce		p (coeficiente B)	Occidental - saludable		Procesado y dulce		p (coeficiente B)	Occidental – saludable		Procesado y dulce		p (coeficiente B)
	n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)		n	X (DE)	n	X (DE)	
Adiponectina (mg/L)	192	14,73 (7,80)	113	15,24 (9,15)	0,715 (0,362)	122	15,33 (8,10)	87	14,83 (8,1)	0,394 (-0,980)	70	13,68 (7,19)	26	16,6 (12,13)	0,086 (3,417)
Leptina (ug/L)	193	16,96 (13,42)	113	14,68 (14,72)	0,374 (1,141)	122	13,83 (9,82)	87	12,94 (14,01)	0,170 (1,926)	71	22,34 (16,75)	26	20,5 (15,81)	0,638 (-1,313)
Índice Adiponectina / Leptina	192	1,59 (1,74)	113	1,25 (1,24)	0,951 (0,010)	122	1,19 (1,02)	87	1,1 (1,09)	0,242 (0,149)	70	2,28 (2,40)	26	1,76 (1,55)	0,296 (-0,432)
Resistina (ug/L)	190	20,86 (14,06)	113	21,13 (12,91)	0,073 (-0,055)	121	20,18 (13,77)	87	21,72 (13,25)	0,305 (-0,037)	69	22,05 (14,57)	26	19,14 (11,7)	0,157 (-0,081)
Leucocitos	226	6903(1885)	135	6905(1915)	0,351 (-204,448)	136	6975 (1824)	101	7000 (1620)	0,874 (-39,026)	90	6793(1980)	34	6620 (2612)	0,257 (-501,344)
CRP (mg/L)	176	2,56 (3,95)	116	2,63 (4,43)	0,513 (-0,334)	109	2,88 (4,31)	93	2,41 (3,6)	0,353 (-0,543)	67	2,03 (3,24)	23	3,52 (6,89)	0,616 (0,541)
TNFα (ng/L)	192	2,66 (1,84)	112	2,64 (1,41)	0,191 (0,036)	122	2,92 (1,86)	86	2,73 (1,5)	0,431 (0,028)	70	2,19 (1,72)	26	2,33 (1,03)	0,212 (0,058)
HGF (ug/L)	56	0,45 (0,38)	40	0,44 (0,26)	0,411 (0,045)	33	0,42 (0,29)	32	0,41 (0,26)	0,703 (0,022)	23	0,51 (0,48)	8	0,57 (0,25)	0,579 (0,082)
NGF (ng/L)	57	18,00 (29,03)	39	11,97 (22,34)	0,772 (1,866)	34	15,27 (25,04)	31	13,44 (24,88)	0,449 (5,359)	23	22,03 (34,30)	8	6,27 (3,12)	0,553 (-9,456)
MCP-1 (ng/L)	192	87,45 (42,08)	113	87,63 (38,94)	0,297 (5,138)	122	89,04 (43,6)	87	89,58 (42,16)	0,223 (7,644)	70	84,68 (39,45)	26	81,09 (24,94)	0,861 (-1,383)
tPAI-1 (ug/L)	191	24,6 (15,23)	112	26,09 (17,20)	0,259 (2,176)	121	24,86 (15,2)	86	24,33 (17,58)	0,817 (-0,548)	70	24,15 (15,37)	26	31,92 (14,72)	0,017 (8,211)
aPAI-1 (ug/L)	57	14,29 (14,78)	41	21,21 (23,40)	0,395 (0,077)	34	15,02 (17,09)	33	17,84 (15,57)	0,915 (-0,011)	23	13,22 (10,75)	8	35,08 (41,81)	0,300 (0,217)
Selectina (ug/L)	56	24,81 (14,97)	40	32,46 (18,51)	0,141 (0,086)	33	29,45 (15,88)	32	33,23 (18,93)	0,442 (0,050)	23	18,15 (10,72)	8	29,38 (17,55)	0,235 (0,146)
sICAM1 (mg/L)	192	0,14 (0,15)	112	0,13 (0,07)	0,558 (0,009)	122	0,14 (0,14)	86	0,13 (0,07)	0,759 (0,005)	70	0,14 (0,17)	26	0,15 (0,10)	0,683 (0,014)
sVCAM1 (mg/L)	56	1,02 (0,28)	40	1,14 (0,24)	0,019 (0,056)	33	1,10 (0,28)	32	1,19 (0,23)	0,064 (0,050)	23	0,9 (0,23)	8	0,98 (0,24)	0,531 (0,037)
MMP-9 (ug/L)	56	93,84 (89,69)	40	90,41 (41,84)	0,815 (-0,013)	34	92,46 (53,23)	32	92,18 (40,15)	0,961 (0,003)	22	95,97 (128,87)	8	83,36 (50,41)	-0,271 (-0,042)
MPO (ug/L)	190	35,62 (41,37)	112	28,75 (33,64)	0,014 (-12,010)	121	37,32 (42,97)	86	30,35 (36,18)	0,059 (-11,699)	69	32,65 (38,53)	26	23,45 (23,15)	0,180 (-10,941)

Los valores para las variables presentadas en esta tabla se expresan como media (desviación estándar). Las variables en negrita muestran diferencias significativas en uno o más de los grupos analizados. Las diferentes variables bioquímicas se han utilizado como variables dependientes, y las categorías de clúster como la independiente, tomando como referencia el clúster Occidental - saludable. n: número de sujetos, X: valor de la media, DE: desviación estándar, p: significancia del ANCOVA ajustado por género, edad, origen, práctica deportiva, e índice de masa corporal (valor p). CRP: proteína C reactiva, TNFα: factor de necrosis tumoral alfa, HGF: factor de crecimiento de hepatocitos, NGF: factor de crecimiento neural, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, tPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 – total, aPAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 - activo, sICAM1: molécula soluble de adhesión intercelular 1, sVCAM-1: molécula soluble de adhesión a células vasculares 1, MMP-9: metaloproteasa de la matriz 9, MPO: mieloperoxidasa.

DISCUSIÓN

Un grupo de niños y adolescentes españoles con normopeso y sobrepeso/obesidad se estudió con el objetivo de describir sus patrones dietéticos, y estudiar su relación con variables de composición corporal y biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, así como el efecto de la obesidad sobre estos, teniendo en cuenta las diferencias debidas a edad y género y otros posibles cofactores.

Características descriptivas de la población estudiada

Para poder determinar las asociaciones que pretende analizar la presente tesis doctoral, en primer lugar, se estudiaron las características de la muestra que pudieran tener efecto en los análisis posteriores.

Al segmentar la población de estudio por categoría ponderal (en normopeso, sobrepeso y obesidad), no solo se observaron diferencias a nivel del IMC en las direcciones esperadas, sino también a nivel del perímetro de la cintura (tanto en valores absolutos como en sus puntuaciones Z). La presencia de esta característica en la población estudiada es importante al poder estudiar la obesidad no solo como un exceso de peso (reflejado por el IMC), sino como un exceso de adiposidad (mejor reflejado por el perímetro de cintura ^{44,607}), dadas las implicaciones que tiene la obesidad central sobre los indicadores posteriormente estudiados (cardiometabólicos, adipoquinas, biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, y daño endotelial) ^{259,266-269}.

En la población estudiada, se observó una menor proporción de sujetos activos en la práctica deportiva a mayor categoría ponderal, logrando la significancia estadística en la categoría de obesidad. Este hecho está de acuerdo con la asociación entre la menor práctica de actividad física y la obesidad y su contribución al balance energético positivo que la causa ^{740,113}.

También se observaron diferencias en cuanto a la proporción de sujetos con diferente origen de reclutamiento según la categoría ponderal: casi todos los individuos procedentes de Córdoba pertenecieron a la categoría de obesidad, aunque estos representaron la menor proporción de dicha categoría, en la que destacaron los reclutados en Santiago. También fue más alta la proporción de sujetos de Santiago en la categoría de sobrepeso, mientras que en la categoría de normopeso encontramos una proporción más alta procedente de Zaragoza. Estas diferencias se deben a las facilidades o dificultades de reclutamiento de sujetos con diferente categoría ponderal en cada uno de los centros participantes, sin ser un reflejo de la distribución de la situación ponderal real de los orígenes de los sujetos estudiados. Sin embargo, su origen sí podría afectar a las características de los sujetos en el resto de factores analizados (dieta, composición corporal y biomarcadores).

La categoría de sobrepeso presentó una mayor edad y una mayor proporción de mujeres e individuos púberes. Es bien conocido que estos factores (edad, género y pubertad) pueden condicionar la composición corporal ^{131,741,742}, así como algunas características de la dieta ^{130,741,743} y algunos biomarcadores ^{744,745,46}.

Se encontró una asociación inversa entre las categorías ponderales y las de educación materna, observándose una mayor proporción de madres con alto nivel educativo en los indivi-

duos con normopeso. La relación entre el nivel socioeconómico y el riesgo de sobrepeso y obesidad en los niños y adolescentes se reconoce en todos los países desarrollados ⁷⁴⁶, de hecho, numerosos estudios han asociado un bajo nivel educativo de los padres a una mayor probabilidad de exceso de peso en los niños ⁷¹⁵. Incluso, más en concreto, el nivel de educación materna se ha relacionado de forma inversa con la obesidad abdominal ⁷⁴⁷.

En la población española, el estudio ALADINO encontró una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en los varones hijos de padres con escaso nivel de estudios ⁷⁴⁸. En otros estudios a nivel regional, como por ejemplo en Palencia ⁷⁴⁶, también se ha visto como la obesidad tiene una prevalencia relativamente baja en los niños con familias de nivel educativo alto, mientras que es más elevada en los niños cuyos padres tenían estudios básicos o no habían estudiado.

Todos estos parámetros que se han encontrado afectando a la distribución de la obesidad en la población del presente estudio (edad, género, origen, práctica deportiva), se han tenido en cuenta como factores de confusión en los posteriores análisis realizados para la evaluación de posibles asociaciones entre la pertenencia a clústeres e indicadores de composición corporal y biomarcadores, segmentando por ellos la población y/o incluyéndolos en los modelos estadísticos de regresión. Aunque en el caso de la pubertad, esta no se ha incluido en los modelos estadísticos, debido al posible sesgo por sobreajuste al incluir ya la edad.

En el caso del estudio de la relación entre la pertenencia a un clúster y la composición corporal, se incluyó también en el modelo la educación materna, para evitar las posibles diferencias debidas a este factor que no dependieran exclusivamente de la FRCA sino de otros posibles factores que esta pudiera influenciar. Por otro lado, en el caso del estudio de la relación entre la pertenencia a clúster dietético y los niveles de biomarcadores, se incluyó el IMC en el modelo estadístico por su relación con la obesidad y el nivel de masa grasa ⁵⁹⁹ asociada a los niveles de muchos de estos marcadores ^{19,11}, así como por el hecho de haber encontrado diferentes proporciones de individuos con sobrepeso y obesidad entre los clústeres.

Frecuencias de consumo de alimentos

Una vez conocidas las características principales de la muestra poblacional, y previamente al estudio de clústeres, se caracterizaron los valores medios para las frecuencias de consumo (FC) semanales de los diversos grupos de alimentos en el total de la población y en los segmentos según categoría corporal (normopeso, sobrepeso y obesidad) y género, para determinar las diferencias más importantes entre estas y en relación a las recomendaciones dietéticas de referencia para la población estudiada.

Se observaron FC inadecuadas para muchos alimentos, con algunas diferencias debidas a estado ponderal, género y edad. La población estudiada mostró en general una FC excesiva de alimentos azucarados (especialmente bebidas azucaradas y repostería) y embutidos, y una FC deficiente de alimentos vegetales (fruta, verdura, ensalada, legumbres, frutos secos y semillas), así como relaciones invertidas entre las recomendaciones de productos integrales y refinados, y de la proporción de pescado respecto a la de carne. Numerosos estudios han encontrado observaciones similares en niños españoles y europeos ^{37,38,702,703,706,749,750}.

Frecuencias de consumo semanales excesivas:

- carne total con respecto al pescado (12,3 frente a 4,9),
- embutidos (4,6),
- pan refinado respecto al pan integral (16,2 respecto a 1,8),
- alimentos con azúcar:
 - azúcares añadidos (9,5),
 - yogur con azúcar (6,0),
 - zumo (4,5),
 - bebidas azucaradas (3,4),
 - leche azucarada (3,3),
 - repostería (2,7),
 - cereales de desayuno azucarados (1,8),
 - helados (1,4),
 - caramelos y golosinas (1,4),
 - chocolate (1,2),
 - untables a base de chocolate o nueces (0,9),

Frecuencias de consumo semanales deficientes:

- pescado con respecto a la carne (4,9 frente a 12,3)
- alimentos vegetales:
 - fruta sin azúcar añadida (9,8),
 - verdura y patatas (6,2),
 - ensalada (3,6)
 - legumbres (2,2),
 - frutos secos y semillas (1,0)

Por otro lado, al comparar las FC de alimentos entre las categorías ponderales se observó cómo, con respecto a los niños con normopeso, aquellos con sobrepeso u obesidad presentaron mayores FC de alimentos dulces (yogur con azúcar, bebidas azucaradas, refrescos dietéticos) y pan integral, y menores FC para alimentos grasos (aceite de oliva y girasol, embutidos, repostería, carne frita, chocolate, y frutos secos y semillas).

En este sentido los resultados del presente estudio se encuentran solo en parte de acuerdo con la bien conocida asociación entre la obesidad y el elevado consumo de dulces y grasas a través del balance energético positivo¹⁰⁸. Además, el pan integral se considera un alimento protector contra la obesidad, indicado para su tratamiento y la prevención de sus complicaciones^{540, 541}. Quizás este efecto protector pueda estar relacionado con el hecho de haber encontrado una FC superior en aquellos con sobrepeso en lugar de en aquellos con obesidad, al igual que sucede en el caso de la FC de refrescos dietéticos. Ambos tipos de alimentos podrían estar ocupando el lugar de otros alimentos más obesogénicos como el pan a base de harina refinada y las bebidas azucaradas^{174,547}. Por otro lado, si bien la FC de alimentos grasos en general es más baja en los grupos con exceso de peso, la FC de grasas saludables (aceite de oliva,

frutos secos y semillas), que antes ha sido identificada como como baja en relación a las recomendaciones, es incluso menor en la población con exceso de peso, lo cual también podría encontrarse reflejado en un peor perfil lipídico y estado cardiometabólico asociado ⁷⁵¹.

En contra y a favor de los resultados de otros autores ⁵³⁷⁻⁵³⁹, el presente estudio no encontró la obesidad infantil asociada a una menor FC de frutas y verduras, ni a una mayor FC de comida rápida, snack salados, pizza, y precocinados. Estos hallazgos invitan a un futuro estudio no solo cualitativo, sino también cuantitativo en relación al consumo de estos alimentos ⁷⁵². No obstante, la asociación entre un patrón dietético saludable y la obesidad puede explicarse sin necesidad de interpretarse como una asociación causal, tal y como se ha referenciado previamente ⁴¹, y como se comenta más adelante en el apartado en el que se estudia la relación entre los clústeres dietéticos y las variables de composición corporal.

En relación al género, los varones mostraron una mayor FC de alimentos con alta densidad energética (repostería, yogur azucarado, bebidas azucaradas, embutidos y huevos no fritos). Además, respecto a las mujeres de su categoría ponderal, aquellos varones en las categorías sobrepeso y obesidad mostraron mayores FC de alimentos con alta densidad energética (pan refinado, yogur azucarado, embutidos, patatas fritas, y huevos no fritos) y menores de yogures sin azúcar y bebidas calientes, mientras que los varones con normopeso mostraron mayores FC de azúcares añadido, y menores de aceite de oliva, embutidos y mayonesa. Diversos estudios observan que las niñas presentan mejores hábitos de alimentación que los niños en general ⁷⁵³⁻⁷⁵⁶, sin embargo, el presente estudio muestra que en la categoría de normopeso esto no es así para las FC de todos los alimentos, y por tanto, que el perfil dietético de FC está condicionado en parte por el género y la categoría ponderal.

En cuanto a la edad, en comparación con los sujetos entre 12 y 16 años, los sujetos entre 5 y 11 años mostraron mayores FC de alimentos de alta densidad energética (aceite de oliva y de girasol, yogur con azúcar, embutidos, y untables a base de chocolate o nueces), y menores FCA de bebidas azucaradas y calientes. Además, aquellos con exceso ponderal mostraron mayores FCA de alimentos grasos y procesados (aceite de oliva y girasol, embutidos, untables a base de chocolate o nueces, pizza, comida rápida y pan refinado) y menores de algunos alimentos proteicos (carne frita). Estos hallazgos se encuentran en línea con estudios que explican la existencia de un peor comportamiento dietético en los más jóvenes, en relación a la predisposición fisiológica y la influencia del ambiente ^{101,757}, si bien otros estudios describen que las asociaciones de conducta entre los niños más jóvenes y su familia son más fuertes para el consumo de alimentos saludables que para el de los no saludables ⁷⁵⁸, también se ha descrito que existe una baja presencia de los padres españoles durante las comidas principales de sus hijos (26%, 44% y 11%) al contrario de la televisión (40%, 39% y 59%) ⁷⁵⁹, y una tendencia a una mayor utilización del comedor escolar, especialmente en los niños más pequeños (41.8% en primaria vs. 14.2% en secundaria) ⁷⁶⁰, aumentando también la proporción de alimentos consumidos fuera del control de los padres.

Clústeres dietéticos

Perfil dietético

El análisis de clústeres permitió identificar y clasificar a los jóvenes españoles en grupos con diferentes patrones dietéticos, mostrando dos patrones con características opuestas según las FC relativas de los principales grupos de alimentos de las dietas occidentales. Al comparar sus perfiles de FC de alimentos entre ellos y la dirección de sus diferencias, y en base a estudios previos, se decidió etiquetarlos con las referencias de “occidental saludable” (OS) y “procesado y dulce” (PD).

Se han descrito patrones similares repetidamente en diferentes poblaciones jóvenes, especialmente en los etiquetados como “saludables” o “conscientemente saludables”⁶⁸², frecuentemente caracterizados por un alto consumo de verduras y frutas, pescado (no frito), yogur, cereales integrales no azucarados, y por bajos niveles de alimentos procesados y de elevada densidad energética⁵⁶⁷⁻⁵⁷⁴, y considerados protectores contra la ganancia de peso¹⁶¹. La definición y etiquetas de los patrones dietéticos no saludables es mucho más amplia, pero principalmente han sido caracterizados por un aumento excesivo de alimentos muy calóricos, procesados o listos para el consumo^{39,82,562,563,575}, y considerados generalmente obesogénicos⁷⁶¹.

Los dos clústeres identificados incumplieron las recomendaciones de FC saludables anteriormente comentadas, si bien el clúster OS se acercó más a ellas, quedando por defecto en el caso de verdura y ensalada, legumbres, frutos secos y semillas, aceite de oliva y girasol; y por desequilibrio en las proporciones de cárnicos y pescado, sí como de harinas integrales y refinadas; y por exceso en el caso de alimentos dulces en general, por lo que se completó su etiqueta de saludable con la palabra occidental, por su tendencia hacia dicho patrón. En este sentido son necesarios más esfuerzos para acercar el perfil del patrón dietético de niños y adolescentes a las recomendaciones de FC los alimentos anteriormente mencionados, habiéndose encontrado un clúster (PD) con mayor riesgo, en relación a un patrón dietético de FC más alejado de las recomendaciones.

Se han realizado previamente dos estudios importantes sobre patrones dietéticos en niños y adolescentes españoles: ANIBES^{39,575} y enKID^{568,695}. En comparación con el estudio que nos ocupa, ambos utilizaron diferente metodología para estudiar la dieta, incluyendo además variables no dietéticas, y encontraron patrones dietéticos similares.

Perfil sociodemográfico y de reclutamiento

Los patrones dietéticos resultantes del presente estudio se estudiaron para determinar su asociación con indicadores sociodemográficos accesibles para los profesionales de la salud por la utilidad de las posibles asociaciones en la detección de individuos de mayor riesgo.

Al comparar las características sociodemográficas y de reclutamiento en relación a la pertenencia a uno u otro clúster, en la composición del clúster OS destaca una mayor proporción de sujetos con exceso de peso, de 12 a 16 años, de mayor edad, púberes, activos en la práctica deportiva, y reclutados en Santiago. En este sentido el clúster OS refleja también en parte las

características de la población que antes hemos visto asociadas al exceso de peso en el total de la muestra.

No se encontraron diferencias entre la pertenencia al clúster y el género o el nivel de educación materna. Sin embargo, diversos estudios observan que las niñas presentan mejores hábitos de alimentación que los niños en general ⁷⁵³⁻⁷⁵⁶, y también son muchos los estudios que asocian un mayor nivel educativo de los padres con mejores hábitos de alimentación (así como de actividad física). Se podría conjeturar que los padres con mayor educación tienen una conciencia mayor de la salud y del peso, por lo que promocionan un estilo de vida más saludable hacia sus hijos. Alternativamente, el nivel educativo puede representar la aproximación a un mejor nivel socioeconómico, facilitando a las familias el seguimiento de estilos de vida más saludables ^{762,763}. Por otro lado, el estudio HELENA observó cómo las limitaciones financieras parecían ser un factor determinante en la elección de alimentos, sin influenciar el nivel cultural ni la zona geográfica; sin embargo, en el análisis segmentado por países encontró una asociación positiva entre los factores socioeconómicos y la calidad de la dieta, solo en el norte de Europa. La ausencia de esta asociación en el sur de Europa sugiere que aquí factores geográficos y culturales pueden estar jugando también un papel importante en los hábitos alimentarios ⁷⁶⁴. En este sentido el presente estudio ha encontrado que el origen de los sujetos se asocia con la pertenencia a los clústeres dietéticos, encontrando una mayor proporción de sujetos reclutados en Santiago en el clúster OS. Incluso tras analizar las características sociodemográficas en los segmentos de género y edad, parece que la pertenencia al clúster está afectada por el origen independientemente del género y la edad.

Igualmente, la pertenencia al clúster se ve afectada por el estadió ponderal (el clúster PD muestra una mayor proporción de sujetos con normopeso), salvo en el caso de los varones de 12 a 16 años en los que la única característica sociodemográfica asociada al clúster dietético fue la práctica deportiva, encontrando una mayor proporción de sujetos activos en la práctica deportiva, tal y como se ha encontrado en varios estudios ⁴², que encuentran diferencias de género y edad en esta dirección en la asociación de patrones dietéticos saludables a un mayor nivel de actividad física.

Por otro lado, en las mujeres la pertenencia al clúster se relacionó con la pubertad y la edad (especialmente en el grupo de 6 a 12 años), encontrando en aquellas pertenecientes al clúster OS una mayor proporción de púberes y de mayor edad, con una mayor proporción de sobrepeso. Estos resultados están de acuerdo con la evidencia de que la obesidad acelera la pubertad en las mujeres.

Estos hallazgos son importantes en la identificación de grupos de riesgo para el desarrollo de sobrepeso y obesidad, así como para la planificación de estrategias para su prevención y tratamiento ⁷⁶⁵.

Clústeres dietéticos y variables de composición corporal

Los patrones dietéticos resultantes del presente estudio se estudiaron para analizar su asociación con diversos indicadores de composición corporal accesibles para los profesionales de la salud por la utilidad de las posibles asociaciones en la detección de individuos de mayor riesgo.

Al analizar las diferencias de estos indicadores antropométricos entre los individuos pertenecientes a ambos clústeres por separado en cada una de las categorías ponderales, la pertenencia al clúster PD se asoció a mayor perímetro de la cintura, índice cintura /cadera, e índice cintura /altura en los participantes con obesidad. Estos resultados indican un mayor nivel de grasa abdominal y visceral, situando a estos sujetos en una situación de mayor riesgo cardiometabólico, debida a los efectos más perjudiciales tanto de este patrón de distribución de la grasa, como del patrón dietético al que se han asociado.

Sin embargo, en el total de la población estudiada el exceso de peso (a través de diversos indicadores de composición corporal), se encontró asociado con la pertenencia al clúster OS, aunque de diferente forma en cada uno de los segmentos poblacionales (según género y edad), en cuanto a diferentes indicadores. Estas diferencias generales entre clústeres parecen deberse principalmente a las diferencias específicas de los varones de 5 a 11 años, ya que apenas se encuentran diferencias en mujeres o en varones de 12 a 16 años.

Los patrones dietéticos identificados en los principales estudios previos realizados en niños y adolescentes españoles (ANIBES ^{39,575} y enKID ^{568,695}) se relacionaron con la obesidad de forma diferente. ANIBES encontró una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en su clúster no saludable, aunque sin significancia estadística. EnKID no estudió la pertenencia a clústeres en relación con la sobrecarga ponderal, pero encontró la obesidad asociada a una elevada ingesta de grasas, bollería, embutidos y bebidas azucaradas, y a un bajo consumo de frutas y verduras.

En relación a los estudios españoles mencionados previamente, las diferencias en el diseño global metodológico pueden explicar el diferente patrón dietético asociado a la obesidad, ya que ANIBES y enKID no fueron estudios de caso-control, sino estudios poblacionales basados en procedimientos de muestreo en censos y colegios, mientras que el presente estudio se realizó en un ambiente hospitalario especializado, e incluyó sujetos con sobrecarga ponderal remitidos desde los servicios de Atención Primaria, por lo que incluyó aquellos probablemente más interesados en mejorar su salud. De hecho, el mantenimiento del peso corporal en niños españoles escolarizados se ha correlacionado significativamente con el no requerimiento de los servicios sociales asistenciales ⁷⁶⁶. Por tanto, la asociación entre el patrón OS y la sobrecarga ponderal observada en este estudio puede ser visto como una consecuencia -más que como una causa- relacionada con un intento para controlar el peso corporal o la carga de enfermedad (un estudio longitudinal podría aclarar este aspecto). En este sentido, el perfil del patrón OS concuerda con las intervenciones para el tratamiento de la obesidad, en las que se recomienda una alta ingesta de vegetales y fruta y un bajo consumo de alimentos con elevado contenido en grasas y carbohidratos ⁴³.

Por otro lado, también se sabe que la infradeclaración es más común entre los sujetos con patrones dietéticos menos saludables, con exceso de peso y entre los varones^{130,767,768}. En este aspecto, podrían haber sido reportadas menores frecuencias de consumo para los alimentos obesogénicos (altos en calorías, procesados, etc.), o respuestas socialmente aceptables⁸². Además, nuestra información se basa en la declarada por los padres, por lo que podríamos haber perdido las ingestas fuera del control de estos (en los colegios o a escondidas). Con el objetivo de minimizar los efectos de la infradeclaración, se utilizó la imputación múltiple basada en la edad, el género, el IMC y el origen, como predictores de la frecuencia de consumo, y aquellos sujetos que no declararon una mínima cantidad de datos fueron excluidos del análisis. No pueden descartarse sesgos de selección, dado el carácter voluntario de la participación, que puede llevar a una menor representación de ciertos grupos de población, como los que no requieren la asistencia de los servicios sociales⁷⁶⁶ (posiblemente porque no piensan que tengan un problema, o se nieguen a asumir los resultados negativos de su evaluación), o aquellos con menor nivel educativo o mayores ingresos de los padres. La dirección de estos sesgos no puede predecirse ya que no existe información disponible de los no participantes.

Más allá, existe una amplia variedad de determinantes del balance energético, como factores dietéticos diferentes de las frecuencias de consumo de alimentos, el sedentarismo y la actividad física^{769,770}, el sueño¹²¹, factores psicológicos¹²², la microbiota¹²⁰, los contaminantes¹²³ y la genética¹⁰³, que juegan un papel en la obesidad, sin haber podido incluir todos ellos en el abordaje estadístico. Estos factores pueden tener efectos combinados sobre la salud, interactuando entre ellos^{42,771}, por lo que su efecto puede ser compensado de diferentes formas. Se sabe que las asociaciones entre los resultados relacionados con la obesidad y los patrones dietéticos son frecuentemente inconsistentes en los estudios transversales⁶⁸³, al igual que su relación con otros factores del estilo de vida. La mayoría no muestran ninguna asociación, muchos muestran un posible efecto sinérgico de la unión de múltiples comportamientos, y algunos incluso encuentran asociaciones inversas^{41,772}.

En estudios previos en niños españoles que no incluyeron el análisis de clústeres en su diseño, los factores asociados a la obesidad fueron: bajos niveles socioeconómico de los padres y lugar de residencia (localidades más grandes)⁶⁹⁵, el saltarse el desayuno^{695,748}, padres fumadores, comer en casa (en comparación con comer en el comedor escolar), pocas facilidades para practicar deporte cerca de casa, tener un ordenador personal, la disponibilidad de videojuegos o televisión en su habitación, y menos de 8 horas diarias de sueño⁷⁴⁸. Sin embargo, en los jóvenes españoles no se encontraron diferencias significativas asociadas a la obesidad entre aquellos con patrones saludables y no saludables cuando también se caracterizaron determinantes no dietéticos (duración del sueño, tiempo sedentario dedicado a pantallas de visualización de datos, andar, ir en bicicleta, y práctica de actividad física -total, moderada y vigorosa)⁵⁷⁵; y el lugar de residencia y el tamaño de la población mostraron una influencia limitada en las elecciones alimentarias, independientemente de la edad y del género⁷⁷³.

Por lo tanto, podría ser posible que los sujetos con exceso de peso con el patrón OS tuvieran otros comportamientos negativos que no se hayan tenido en cuenta en estos clústeres que podrían contribuir a un mayor desequilibrio energético, como por ejemplo picotear o ingerir raciones de mayor tamaño, si bien estos factores se han descartado en estudios longitudinales

Europeos⁷⁷⁴. El cuestionario utilizado en este estudio no valora la ingesta total, al haber sido diseñado solo para proporcionar estimaciones reproducibles de la frecuencia de consumo de los grupos de alimentos. Además, solo recoge las cuatro semanas previas, por lo que diferencias potenciales debidas a la estacionalidad podrían tener un efecto que no se ha considerado.

El nivel educativo de los padres es el indicador socioeconómico más utilizado en los estudios que investigan los comportamientos relacionados con la obesidad, y se ha visto que el IMC está fuertemente asociado a un bajo nivel educativo de los padres. De hecho, un mayor nivel educativo de los padres (más fuertemente el materno que el paterno) se ha visto asociado a una dieta más saludable, mayores niveles de actividad física y mayor participación en deportes, mientras que el menor nivel educativo de los padres se ha asociado con mayor sedentarismo⁴². Sin embargo, en este estudio se ha encontrado un menor nivel educativo de la madre asociado a la obesidad, pero no a la pertenencia al patrón dietético OS, tal y como se ha observado en previos estudios^{568,768}. Una explicación potencial para estas diferencias puede deberse al diseño transversal del presente estudio caso-control de obesidad.

La elevación del IMC puede estar causada por un incremento de la masa grasa o de la masa magra, o de ambas. Por tanto, es importante evaluarlas como caracterizadores de la obesidad, a través de diferentes indicadores de composición corporal, como pliegues, perímetros y también valores estimados a partir de bioimpedancia (MG y MLG). Aunque la obesidad pueda ser también informada como una mayor masa muscular, sosteniendo posibles asociaciones entre la obesidad y patrones dietéticos saludables⁸¹, los patrones dietéticos influyen más sobre la MG que sobre la MLG en los niños con sobrecarga ponderal⁸². Este estudio confirma este aspecto, ya que casi todas las variables relacionadas con la masa grasa y el IMC fueron mayores en los subgrupos con el patrón dietético OS. De hecho, se ha observado incluso un efecto contrario en el grupo de edad de 5 a 11 años, ya que la pertenencia al clúster OS se asoció a una menor MLG en esta subpoblación, que podría explicarse simplemente por la relación entre un mayor peso (de masa grasa) y el freno que este implica en el desarrollo de la masa magra y el crecimiento.

Las diferencias en la prevalencia de obesidad según la edad y el género existen en los jóvenes españoles, siendo mayor en los varones que en las mujeres⁷⁴², encontrando las mayores cifras entre los 6 y los 13 años⁶⁹⁵. Además, muchos estudios han descrito la existencia de diferentes patrones según la edad y el género. Tal y como se muestra en alguna revisión⁴², existe una tendencia firme en la detección de clústeres caracterizados por patrones dietéticos saludables con una mayor proporción de niños más pequeños, como es el caso del presente estudio. Las chicas adolescentes fueron significativamente más mayores en el patrón OS que en el patrón DP, tal y como se observó en el estudio ANIBES⁷⁷³. La obesidad se encontró fuertemente asociada a la pertenencia al clúster OS en los niños varones, lo que se puede explicar por las siguientes diferencias relativas a la edad y al género.

Por un lado, las diferencias de género relativas al desarrollo y a la fisiología alimentaria pueden contribuir a la obesidad humana⁷⁴³. Existe un agudo aumento del riesgo de persistencia de la obesidad si esta existe durante el periodo peri-puberal⁴⁸, y los patrones dietéticos, la obesidad y el género pueden influenciarse unos a otros. La obesidad puede retrasar la llegada de la

pubertad en chicos y acelerarla en niñas ⁷⁴¹, lo cual está probablemente relacionado con la hiperinsulinemia o resistencia a la insulina paralela ⁷⁷⁵. Las niñas comienzan la pubertad a edades más tempranas en comparación con las pasadas décadas, cuando existían diferentes patrones dietéticos ^{706,776}. Aunque existe poca información sobre varones, la temprana llegada de la pubertad en chicas se ha asociado a una excesiva ingesta de alimentos procesados, altos en grasa (saturada, más específicamente), altos en sal, basados en animales y bebidas lácteas ^{741,777-779}, mientras que la proteína vegetal y el yogur han mostrado una asociación inversa ^{777,778}. En relación a esta evidencia, el patrón OS mostró menores puntuaciones Z de las frecuencias de consumo de alimentos para todos los aceleradores de la pubertad mencionados, pero también en los ricos en proteína vegetal (legumbres y frutos secos), aunque mayores puntuaciones para el yogur. En relación a estas evidencias, el patrón dietético OS se ha asociado a la obesidad a través de un gran número de indicadores en los niños varones, pero no a las mujeres de ninguna edad.

Por otro lado, la fuerte asociación entre la obesidad y el patrón OS encontrada solo en niños varones se puede explicar en base a las diferencias de edad y género relacionadas con los comportamientos alimentarios. En cuanto a las diferencias de edad, los factores ambientales tienen una influencia más fuerte en las preferencias alimentarias que los factores genéticos en los niños más pequeños ⁷⁸⁰. Los niños están predispuestos para preferir alimentos altos en energía, azúcar y sal, y para rechazar nuevos alimentos; sin embargo, cuanto antes se expongan a los nuevos alimentos antes querrán probarlos en un ambiente social positivo ⁷⁵⁷, por lo que la disponibilidad de alimentos saludables en casa se asocia consistentemente con una ingesta dietética saludable ⁷⁸¹. Además se ha descrito que las correlaciones entre los niños y sus padres y hermanos son mayores para la ingesta de alimentos saludables que no saludables ⁷⁵⁸, mientras que al aumentar la edad los niños y adolescentes tienden a incrementar sus ingestas fuera del control de los padres ⁷⁸². En este sentido, se ha descrito una baja presencia de la familia y un elevado uso de la televisión durante las comidas principales de los niños españoles ⁷⁸³, aunque también se ha indicado que los más jóvenes utilizan más el comedor escolar ⁷⁶⁰. En cuanto a las diferencias de género, estudios previos mostraron que las ingestas energéticas se correlacionaron entre madres e hijas pero no entre madres e hijos ⁷⁸⁴, y que los padres tienden a ser más permisivos con los chicos que con las chicas, permitiéndoles un mayor acceso a alimentos no saludables y más tiempo de televisión ⁷⁸⁵. Además, se ha descrito que los chicos muestran peor control cognitivo de los comportamientos alimentarios ^{786,787} y menores conocimientos de nutrición ⁷⁸⁸ que las chicas, y tienen errores de concepto sobre el contenido en azúcar de alimentos y bebidas ⁷⁸⁸. Sin embargo, se ha visto que la predilección de los varones para los alimentos “apetecibles” desaparece con la presencia de obesidad, apuntando a una mayor presencia de la promoción de la salud ⁷⁸⁹. Asimismo, se ha demostrado que los varones se adhieren mejor al tratamiento de la obesidad, siendo predictores para la pérdida de peso a largo plazo la adherencia y la predilección por la actividad física ⁷⁹⁰.

Clústeres dietéticos y biomarcadores

El efecto de la dieta sobre la obesidad infantil es mayor cuanto más mejoran los parámetros relacionados con el estrés oxidativo, inflamación y control metabólico⁵⁸¹. En esta línea, la mayor parte de los resultados anteriormente presentados apuntan a un efecto protector del patrón dietético del clúster OS (en relación al patrón PD).

Sin embargo, existen diferencias en los niveles de marcadores según la categoría ponderal, el género y/o la edad, afectando más a determinados grupos poblacionales, tal y como se ha visto en varios estudios^{744,745}. Además, también hay que tener en cuenta que en aquellas subpoblaciones en las que los rangos de los niveles de biomarcadores sean más amplios, es estadísticamente más fácil encontrar algún efecto de la dieta. En este sentido, en la población estudiada el efecto de la dieta se muestra a través de un mayor número de biomarcadores en los individuos con sobrepeso, varones de 5 a 11 años, y mujeres de 12 a 16 años.

En relación a las diferencias de género, se sabe que las hormonas sexuales primarias afectan la función inmunitaria⁷⁹¹ modulando aspectos de la presentación del antígeno, la activación de los linfocitos, la expresión génica de determinadas citoquinas y / o la localización de las células inmunitarias. Aquí, los estrógenos son potentes estimuladores de la autoinmunidad, mientras que los andrógenos desempeñan un papel protector⁴⁶. Sin embargo, la evidencia indica que los factores genéticos, epigenéticos y ambientales también pueden contribuir a las diferencias relacionadas con el sexo en las respuestas autoinmunes o los riesgos de desarrollo de la enfermedad⁴⁶.

Clústeres dietéticos y variables de salud cardiometabólica

Parece que el género y la edad condicionan los niveles de los marcadores de salud cardiometabólica, no solo por sí mismos, sino también a través de un efecto diferente ligado al patrón dietético, mostrando este un efecto mayor sobre los marcadores de metabolismo glucídico, lipídico y proteico en el caso de las mujeres de mayor edad (11 a 16 años), y sobre la TAD y la función hepática en el caso de los varones.

Metabolismo glucídico

Se observaron valores elevados del índice HOMA-IR en los sujetos con exceso de peso del presente estudio²³⁷ (independientemente de la pertenencia a uno u otro clúster). En concreto, el valor de la media para aquellos con sobrepeso resulta compatible con IR, mientras que para aquellos con obesidad es compatible con IR grave, según los puntos de corte de estudios españoles (IR entre 2 y 3, e IR grave mayor a 3 mU/L)²³⁸. Aunque, como se ha comentado en la introducción de la presente tesis, algunos autores difieren en los valores de dichos puntos de corte²³⁰, invitando a realizar más estudios en relación con el género y el estadio puberal.

En este sentido, el presente trabajo solo encontró diferencias entre clústeres para la insulina y el índice HOMA-IR en el segmento de mujeres de 12 a 16 años, mostrando niveles más elevados en el clúster PD (sobrepasando una media de 4 mU/L). El hecho de que este patrón dietético solo afecte a estos indicadores en este subgrupo podría estar relacionado con la po-

tenciación de la dieta del estado transitorio de IR que acompaña a la pubertad²³⁶ y las diferencias metabólicas entre géneros, como por ejemplo la diferente distribución y acumulación de la grasa, especialmente durante este periodo^{45,132}, que pueden explicar los mayores valores de IR en mujeres en relación a los varones durante la infancia⁷⁹².

En relación a este punto, es conocido el efecto de la obesidad en la aceleración de la pubertad en mujeres y en el retraso en varones, probablemente a través de la IR y/o la hiperinsulinemia^{769,770}. En el mismo sentido, aunque el estudio de la dieta sobre la pubertad en los varones no ha sido tan estudiado, el comienzo temprano de la pubertad en las mujeres se ha asociado a una ingesta excesiva de alimentos procesados, ricos en sal y grasa (saturada específicamente), alimentos animales y bebidas lácteas azucaradas^{741,777-779}, mientras que las proteínas vegetales y el yogur han mostrado una asociación inversa^{777,778}; este patrón de alimentos se encuentran asociados al clúster PD, mientras el clúster OS muestra una composición inversa. Igualmente, diversos estudios han encontrado entre el índice HOMA-IR o la IR y el consumo de alimentos azucarados^{543,545,546,547}. Todos estos datos están en la línea de los resultados del presente estudio.

Además, el hecho de no encontrar ninguna asociación entre la pertenencia a los clústeres en los varones de mayor edad (12 a 16 años) con ninguno de los biomarcadores (estrés oxidativo, adipoquinas, inflamación y daño endotelial) también podría estar relacionado con este fenómeno: un menor efecto de la dieta en la salud cardiometabólica en este grupo poblacional, el cual es necesario dilucidar a través de futuras investigaciones.

Metabolismo lipídico

La pertenencia al clúster PD se asoció a un mayor índice HDLc / LDLc asociado al clúster PD en las mujeres, de 12 a 16 años, así como en los sujetos con normopeso. En este clúster se observaron menores niveles de LDLc tanto en la población total como en el segmento de mujeres. Estos resultados podrían indicar que, sobre el perfil lipídico, el efecto negativo de la obesidad¹⁹³ -más presente en el clúster OS- parece primar sobre el efecto de la dieta, lo que está en línea con el hecho de que la presencia de obesidad condiciona una menor respuesta a las intervenciones dietéticas destinadas a mejorar el perfil sérico de lípidos⁵⁰⁷, ya que el exceso de adiposidad es uno de los condicionantes más importantes en la variabilidad de la respuesta a los lípidos de la dieta⁵⁰⁷. Por otro lado, el cluster PD incluye una elevada FC de alimentos grasos, tanto procesados como saludables (incluyendo aceite de oliva y girasol, y frutos secos con mayor FC que el cluster OS), lo cual podría equilibrar su perfil lipídico dietético y no implicar un efecto tan perjudicial sobre el perfil sérico lipídico^{506,751}. Por otro lado, el hecho de que estas diferencias se hayan observado únicamente en mujeres puede estar ligado a las diferencias metabólicas de género comentadas anteriormente en relación a la obesidad y a la función insulínica, relacionada también con el metabolismo lipídico.

Metabolismo proteico, función renal y hepática

Los marcadores de función renal también están condicionados por el género y la edad (tanto creatinina como urea presentan mayores niveles en varones e individuos de más edad), y también pueden estar condicionados por los efectos de la obesidad y la dieta. Los niveles de

urea se mostraron más elevados en los varones del clúster OS, concretamente en los más jóvenes (de 5 a 11 años). En nuestra población, tanto la mayor presencia de obesidad en este clúster, como el mayor consumo de alimentos proteicos que denota la mayor FC de embutidos observada en este subgrupo poblacional, pueden estar reforzando el efecto del género y reduciendo el de la edad. Por otro lado, los niveles de creatinina fueron mayores en las mujeres de 12 a 16 años del clúster OS.

Es bien sabido que la creatinina está condicionada por los niveles de masa muscular, y estos dependen del género, la edad, y de la ingesta energética y proteica. En este sentido son varias las observaciones que pueden apoyar este hallazgo: las mujeres del clúster OS presentan más obesidad y mayor edad, así como mayores valores del IMLG -aunque sin significancia estadística-(no observándose esta asociación en los varones), y presentan una ingesta proteica menor en relación a los varones (donde no se observa el efecto de la dieta sobre los valores de creatinina), además, las mujeres en general suelen adquirir patrones energéticos más restrictivos, según la literatura previa, más relacionados con el tipo de patrón OS que con el PD.

Por otro lado, la función hepática también se puede ver afectada por la obesidad (especialmente la visceral) ¹¹, a través de mecanismos ligados al estrés oxidativo y la inflamación ³⁴⁵, al igual que pasa con la dieta. En la población estudiada el peso de cada uno de estos dos factores (dieta y obesidad) parece también relacionarse con el género y la edad, ya que la pertenencia al clúster PD se asoció a niveles más elevados de las tres transaminasas estudiadas en las mujeres de 12 a 16 años, así como de GGT en los sujetos con sobrepeso.

En esta misma línea, se ha observado un efecto protector de patrones saludables, como el de la dieta mediterránea, con las tres transaminasas en adultos con obesidad ⁷⁹³, e igualmente en adolescentes sobre la ALT ⁷⁹⁴, y más específicamente en relación al contenido dietético en vegetales ⁷⁴⁵. Sin embargo, en el caso de los varones del presente estudio, observamos el efecto contrario ya que, en ellos, la pertenencia al clúster OS se asocia a mayores niveles de urea, los cuales podrían provenir tanto de una ingesta proteica elevada (habiendo mostrado los varones una mayor ingesta de embutidos y huevos con respecto a las mujeres) como de una mayor degradación ligada a una restricción energética, lo cual podría estar ligado a un esfuerzo por perder peso, asociado al patrón OS. El efecto de la restricción en la ingesta podría estar también ligado al caso de las mujeres de 12 a 16 años, en las que se observan mayores cifras de creatinina asociadas a la pertenencia al clúster OS.

Tensión arterial

Los varones del clúster PD mostraron niveles más elevados de TAD, coincidiendo con estudios previos en los que se ha asociado la TAD en niños con la ingesta de alimentos propios de este patrón dietético, como las bebidas azucaradas ⁵⁴⁵ y el azúcar añadido ⁷⁹⁵. Igualmente, el consumo de grasas hidrogenadas -presentes en alimentos procesados- se ha asociado con el riesgo de SM en niños y adolescentes ⁵⁴². El que esto se observe únicamente en varones podría estar ligado a la mayor FC de alimentos azucarados y grasas procesadas observada en este género (yogur y bebidas azucaradas, y repostería).

Clústeres dietéticos y biomarcadores de estrés oxidativo

Por un lado, observamos que en el clúster OS existen mayores niveles de carotenos /TG (antioxidantes circulantes provenientes de la dieta). En este sentido podría considerarse que el patrón dietético del clúster OS (con mayor FC de alimentos considerados antioxidantes) tenga un efecto beneficioso sobre el estrés oxidativo, al contrario que el patrón dietético del clúster PD (con FC mayores de alimentos procesados ricos en azúcares y grasas) que contribuiría a un peor estado oxidativo ³³¹.

Por otro lado, el hecho de que la actividad enzimática antioxidante pueda estimularse en un primer momento por un mayor estrés oxidativo para disminuir después, al persistir la obesidad ³⁶⁶, unido a un mayor exceso de peso y edad en el clúster OS, podría explicar los resultados en el resto de marcadores de estrés oxidativo. En los niños con sobrepeso y en los más jóvenes (de 5 a 11 años) que pertenecen al clúster PD, la actividad GR en eritrocitos está aumentada en los varones, y la de CAT y SOD en mujeres, mientras que en el total de mujeres (donde la cantidad de masa grasa es mayor que en los hombres) la actividad de SOD en eritrocitos es mayor en el clúster OS. El hecho de que la mayor actividad SOD cambie su asociación con uno u otro clúster en las mujeres en función de la edad se explicaría teniendo en cuenta por un lado el hecho de que el clúster OS muestre una mayor proporción de sujetos púberes, con exceso de peso y mayor edad, y, por otro lado, la relación que se ha encontrado entre la actividad de la SOD y los niveles de leptina ³⁵⁵, en línea con estos hallazgos. En este sentido, se ha descrito en varios estudios que esta adipocina se correlaciona positivamente con la MG, de forma más pronunciada en mujeres, debido a la acumulación de grasa durante el desarrollo ¹³², aumentando progresivamente durante la pubertad ¹³¹.

Aunque algunas intervenciones dietéticas en adultos han conseguido reducir los niveles de estrés oxidativo ¹², en el presente estudio no se han encontrado diferencias significativas entre los clústeres para el resto de marcadores (TAC, analitos urinarios y antioxidantes dietéticos diferentes a los carotenos). En la literatura se recogen diversos resultados que explican que las diferentes relaciones halladas en uno u otro sentido entre sus niveles y la dieta dependen mucho de la metodología empleada y de las moléculas concretas estudiadas. De hecho este efecto está muy contrastado en el caso de los isoprostanos, así como en el de su relación con la ingesta de los antioxidantes analizados también en el presente estudio ³⁸⁰.

Clústeres dietéticos, adipocinas y biomarcadores de inflamación

La leptina se relaciona estrechamente con el IMG ²⁷³, parece que en la población general los niveles de leptina se asocian con la pertenencia al clúster OS, lo que podría deberse a su asociación con mayor prevalencia de obesidad. Sin embargo, en los segmentos de población con mayor nivel de adiposidad (los varones de 5 a 11 años) es el clúster PD el que presenta la asociación con los mayores niveles de leptina. Igualmente también este segmento muestra un mayor índice de adiponectina /leptina en el clúster PD, donde parece prevalecer el efecto del perfil dietético sobre la ausencia de pérdida de peso sobre los niveles de adipocinas ²⁹⁵. El hecho de que en la categoría con sobrepeso los mayores niveles de leptina se asocien también con la

pertenencia al clúster PD llama aún más la atención sobre el efecto del patrón dietético obesogénico, ya que en este subgrupo se reunió una mayor proporción de mujeres y púberes de mayor edad, que mostró niveles menores (aunque no significativos) de MG (puntuación Z) en dicho clúster. En la misma línea también encontramos mayores niveles de resistina en el clúster PD cuando estudiamos la población en global.

Mayores niveles de TNF α se observaron en el clúster PD en sujetos con sobrepeso, varones y mujeres de 12 a 16 años. Estos resultados están en línea con otros estudios realizados en niños y adolescentes españoles, que encontraron el TNF α asociado a patrones dietéticos proinflamatorios⁷⁹⁶ o con bajo contenido de frutas y verduras^{796,797}. Por otro lado, en cuanto a los resultados no concluyentes de estudios previos sobre la asociación del TNF α con la HTA en niños y adolescentes con obesidad^{798,799}, en este estudio se observan mayores niveles del marcador así como de la TAD en los varones del cluster PD; este subgrupo muestra una mayor FC de alimentos azucarados y grasas procesadas (yogur y bebidas azucarados, y repostería), ligados no solo mayores niveles de marcadores de inflamación, sino también a mayores cifras de TAD y SM^{545,795,542}, como se comenta más adelante.

Altos niveles de HGF se encontraron asociados a la pertenencia al clúster OS en sujetos con sobrepeso, contrariamente a lo que cabría esperar en base a la relación del HGF con otros marcadores como el TNF α ⁴²³. El mayor perímetro de cintura que presentan los sujetos con sobrepeso del clúster OS, podría explicar este inesperado hallazgo, ya que esta asociación ha sido observada en adolescentes⁴²⁹, sin embargo, las diferencias con el clúster PD no fueron significativas. No obstante, parece que su expresión contrarresta la RI muscular mediada por la obesidad y mejora la tolerancia a la glucosa (en murinos)⁸⁰⁰, por lo que sus niveles aumentados podrían estar ejerciendo un efecto protector que sería necesario aclarar con otros estudios.

El MCP-1 es el único parámetro que se ha encontrado influenciado por la dieta en la subpoblación con obesidad, mostrando mayores niveles en los individuos pertenecientes al clúster PDe igualmente en el subgrupo de varones de 5 a 11 años. Este se considera un biomarcador importante, habiendo sido sugerido el estudio de su receptor como una diana farmacológica para el desarrollo de tratamientos contra la obesidad y sus complicaciones, conociendo que su expresión está sujeta a la influencia de factores ambientales⁸⁰¹. El MCP-1 se sobreexpresa en el tejido adiposo (principalmente visceral) de personas obesas desencadenando la respuesta inflamatoria a través del reclutamiento de macrófagos^{412,438}. De hecho, el MCP-1 se ha asociado en adultos con la presencia de obesidad, así como con el índice cintura/cadera⁴³⁷, si bien en niños españoles se ha observado asociado a un estado de obesidad ligado a IR⁸⁰², dada la ausencia de datos concluyentes en poblaciones infantiles, resulta interesante ver cómo en el presente estudio este marcador se encontró asociado también a mayores niveles de índice cintura/cadera en el grupo de obesidad, a través de la pertenencia a un clúster dietético que ha mostrado especialmente una alta FC de alimentos azucarados en el grupo de varones de 5 a 11 años.

Clústeres dietéticos, y marcadores de daño endotelial

Los niveles de tPAI-1 fueron mayores en el clúster PD en sujetos con sobrepeso (al igual que los de aPAI-1), así como en varones de 5 a 11 años y mujeres de 12 a 16 años. En estudios previos, los niveles de aPAI-1 han sido correlacionados positivamente con el acúmulo de grasa,

especialmente visceral y hepática⁴⁵⁰, así como asociados con la obesidad^{270,453}, y el SM^{287,449}. En nuestra población encontramos también una relación positiva entre los niveles de este marcador y la categoría ponderal, además de su asociación con el clúster PD, caracterizado por un patrón dietético más obesogénico, de forma similar a la asociación descrita en otros estudios entre su expresión y el acúmulo o la pérdida de grasa⁴⁵⁰. Igualmente, los mayores niveles de tPAI-1 pueden estar relacionados con los mayores niveles de TNF α en ambas subpoblaciones, y además, en el caso de las mujeres, con los mayores niveles de insulina y glucosa^{451,249,447}. En el grupo de varones (de 5 a 11 años), el efecto de los andrógenos sobre el estado protrombótico también puede estar implicado en la expresión del tPAI-1⁴⁵⁴.

Mayores niveles de sVCAM-1 se asociaron a la pertenencia al clúster PD en mujeres y en varones jóvenes (de 5 a 11 años). Estudios previos han mostrado la asociación de este biomarcador con la obesidad infantil⁴⁶⁰, así como un aumento en su expresión (y la de MCP-1) debido a productos finales de la glicosilación en presencia de diabetes⁴⁶⁷, favoreciendo la ECV. La presencia de una mayor FC de alimentos dulces y procesados del clúster PD, así como los menores niveles de los marcadores del SDA observados en nuestra muestra en los más jóvenes, favorecería esta elevación.

Estudios previos en niños han asociado niveles elevados de MPO con obesidad e hipercolesterolemia³²⁴. Igualmente, en las mujeres de la población estudiada, encontramos mayores niveles de MPO asociados al clúster OS, donde la presencia de obesidades más elevada, así como también los niveles de colesterol total y LDLc (sustrato de esta enzima). El hecho de que estas diferencias se hayan observado únicamente en mujeres puede estar ligado a las diferencias metabólicas de género comentadas anteriormente en relación a la obesidad y a la función insulínica, relacionada también con el metabolismo lipídico. En cuanto a este punto, el exceso de adiposidad es uno de los condicionantes más importantes en la variabilidad de la respuesta a los lípidos de la dieta⁵⁰⁷, de hecho, la presencia de obesidad condiciona una menor respuesta a las intervenciones dietéticas destinadas a mejorar el perfil sérico de lípidos⁵⁰⁷, y por tanto, la presencia de obesidad en este cluster podría mermar el posible efecto beneficioso del patrón dietético asociado. Además, en esta subpoblación también se encontraron asociadas al clúster OS mayores niveles de SOD (enzima que produce H₂O₂ -otro sustrato de la MPO-), y creatinina (marcador de restricción energético-proteica), lo cual podría inducir o estimular la expresión de MPO. Además en el clúster OS la edad y la proporción de deportistas es mayor, por lo que también sería más fácil observar efectos ligados a estos factores¹² que pudieran mediar la asociación de los niveles de MPO a la pertenencia al clúster OS más allá de su perfil dietético.

En el caso de los varones (donde los marcadores de salud vascular se suelen encontrar más elevados que en las mujeres⁷⁴⁵), especialmente en nuestra población en los más jóvenes (de 5 a 11 años), se han observado asociaciones similares del patrón dietético con la TAD y algunos de los marcadores de daño endotelial (tPAI-1 y sVCAM-1), que encajaría con un efecto en conjunto de estos factores en los mecanismos de la ECV en asociación con factores dietéticos ligados a este patrón de FC. Además, en los varones está reforzada la presencia de una mayor FC de alimentos azucarados y grasas procesadas observada (yogur y bebidas azucaradas, y repostería).

Limitaciones

El estudio comparte las limitaciones típicas de los estudios epidemiológicos nutricionales caso-control, así como aquellas inherentes a la metodología y procedimientos utilizados.

El diseño transversal de este estudio no permite establecer relaciones causales, sino únicamente asociaciones, con dificultad para determinar aquellas más débiles.

La existencia de los diferentes tipos de sesgos que se comentan a continuación podría resultar en la infra- o sobre- estimación de la fuerza de asociación entre la exposición y sus resultados:

La información recogida en los cuestionarios de FCA está sujeta a posibilidad de sesgo, debido a la naturaleza del método (de recuerdo, retrospectivo y cualitativo), incluyendo la posible infra- y/o super- declaración, también posiblemente condicionada por la presión social, el cansancio y la falta de motivación. La infradeclaración suele ser más frecuente entre los sujetos con patrones dietéticos no saludables, exceso de peso y de género masculino^{130,767,768}. Con la intención de disminuir esta limitación se controlaron los valores atípicos con diferentes técnicas, se excluyeron de la muestra aquellos sujetos que no proporcionaron una cantidad mínima de datos, y para completar el resto de datos dietéticos a la hora de establecer los clústeres se utilizó imputación múltiple basada en el género, la edad, el IMC y el origen como factores predictivos.

Del mismo modo, la información recogida se basó en la información proporcionada por los padres, por tanto, las ingestas fuera de su control (en el colegio o a escondidas) podrían haberse perdido.

Igualmente, cabe a lugar la existencia de un sesgo debido al carácter voluntario de participación, lo que podría implicar una baja representación de ciertos grupos de población, como aquellos que no utilizan los servicios públicos sanitarios⁷⁶⁶ (tal vez debido a la falta de conciencia de la existencia de algún problema sanitario, o el deseo de evitar resultados negativos en su evaluación). La dirección de este tipo de sesgo no puede predecirse, debido a la falta de disponibilidad de datos de los sujetos que no participaron.

Los sujetos de estudio pudieron cambiar su comportamiento al llegar desde centros de salud. Igualmente, aquellos con diagnóstico de sobrepeso y obesidad han podido tener un mayor contacto con profesionales sanitarios que hayan podido condicionar su dieta.

Diferencias entre los centros, comprendidas por la variable de "origen" podrían recoger diferencias entre los sujetos debidas no solo a razones geográficas y socio-culturales, sino que también podrían incluir posibles sesgos debidos a los diferentes entrevistadores en cada centro, si bien los criterios de recogida de datos fueron homogeneizados y el personal estaba dotado de formación y entrenamiento adecuado.

Por último, debido a la frecuente causa multifactorial de los fenómenos, es posible un sesgo en los resultados debido a la existencia de factores involucrados no observados o medidos. Por ejemplo, la ingesta energética no se ha cuantificado y este efecto no se ha podido incluir en el análisis -aunque algunos autores no han encontrado determinante este factor⁸⁰³.

Fortalezas

Este es uno de los primeros estudios españoles que aplica el análisis de clústeres para investigar patrones dietéticos en un estudio caso-control de obesidad en niños y adolescentes, y además uno de los primeros que lo asocia a un amplio rango de indicadores de composición corporal y al mismo tiempo de biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial.

El presente estudio se ha realizado sobre una muestra de un tamaño importante, con la participación de una población perteneciente a tres comunidades autónomas, tanto del Mediterráneo como del Atlántico, en un entorno público sanitario dotado de personal cualificado (médicos especialistas, enfermeras, y dietistas-nutricionistas).

Los criterios de inclusión y exclusión se aplicaron de forma estricta, por lo que se evitaron sesgos debidos a un gran rango de motivos.

Durante su desarrollo se recogieron una gran amplia gama de variables de diversas disciplinas, obteniendo datos de calidad, al utilizar metodología estandarizada y procedimientos armonizados. Entre ellos, un cuestionario de recogida de datos sociodemográficos, un instrumento de valoración de la dieta previamente validado y adaptado que ha provisto de estimaciones reproducibles de frecuencia de consumo de alimentos, medidas de antropometría y BIA vectorial tetrapolar que han permitido estimar diferentes indicadores de composición corporal, y un amplio espectro de determinaciones bioquímicas metabólicas.

Además, en su análisis se consideró la segmentación por categorías de género y edad. E igualmente los modelos estadísticos se ajustaron por diversos factores de confusión.

El hecho de haber sido desarrollado dentro de un entorno sanitario asistencial (y no escolar o censal, a diferencia de como lo han hecho la mayoría de los estudios españoles de envergadura), facilita la aplicación de sus conclusiones en dicho medio.

Reflexiones finales

Muchos de los hallazgos anteriormente descritos en la discusión proponen futuras líneas de investigación en relación a la interacción entre biomarcadores, dieta, y obesidad.

Se ha encontrado una fuerte asociación entre la pertenencia al cluster con un patrón dietético más saludable (OS) y la presencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) en el grupo de varones de 5 a 11 años (a través de numerosos indicadores de adiposidad). Este es un dato esperanzador, teniendo en cuenta estudios previos que muestran como este grupo poblacional muestra una mayor prevalencia y grado de obesidad.

Sería deseable una mejora en la población general en relación a las recomendaciones de FC de alimentos en la población general (en vistas a las deficiencias encontradas en los patrones dietéticos de los dos clústeres observados), la observación del seguimiento de un patrón dietético similar al del cluster PD se debería considerar como un factor de mayor riesgo y peor pronóstico, tanto en base a estudios previos relacionados con su composición dietética, como a su asociación con los biomarcadores de composición corporal, estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial elucidados en la presente tesis doctoral. Esta consideración debería ser aún más fuerte en el caso de los subgrupos en los que se han observado las asociaciones negativas más fuertes (anteriormente mencionados).

Dadas las características descriptivas de las FC de alimentos de los clústeres, cabría recomendar a los niños y adolescentes españoles una mayor observación de las recomendaciones dietéticas en cuanto a un consumo menos frecuente de alimentos dulces y procesados, así como uno mayor de alimentos de origen vegetal, pescado y yogur.

Igualmente, sería recomendable incluir un mayor número de determinaciones de indicadores (tanto de composición corporal como bioquímicos) en la clínica asistencial, para identificar sujetos de mayor riesgo, así como para reforzar el seguimiento de estas prácticas dietéticas, al menos en aquellos pacientes con problemas de adherencia y/o peor pronóstico, ya que la asociación del patrón dietético con la salud no sólo se muestra a nivel del fenotipo ligado la obesidad en cuanto a la composición corporal a nivel físico, sino también en cuanto a la bioquímica, con repercusión directa en la salud cardiovascular, y por tanto, en la calidad de vida presente y futura de los pacientes, así como en el gasto sanitario por parte de nuestra sociedad.

Implicaciones para la salud pública

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral ponen de manifiesto la existencia de deficiencias en la dieta de los niños y adolescentes españoles que, no solo pueden llevar a la obesidad sino a un peor fenotipo ligado a un peor estado de salud, también a largo plazo.

Igualmente, destaca la importancia de promover desde edades tempranas una alimentación saludable para la prevención del desarrollo de sobrepeso durante la infancia y adolescencia y más tarde en el ciclo vital, ya que los hábitos establecidos en edades tempranas tienden a persistir en la edad adulta.

Si bien los jóvenes con exceso de peso parecen adoptar un mejor patrón dietético de FC, con una menor FC de alimentos procesados, este sigue siendo deficiente en relación a las recomendaciones para muchos grupos de alimentos. En este sentido, serían necesarios más esfuerzos para corregir dichas deficiencias, especialmente entre aquellos con sobrepeso y obesidad: mayor reducción de la FC de alimentos azucarados, mayor FC de grasas saludables (aceite de oliva y frutos secos), verduras y ensaladas, y una proporción mayor de pescados sobre cárnicos, y de harinas integrales frente a refinadas.

Igualmente, el seguimiento de un patrón de FC elevado en alimentos azucarados y procesados sitúa a los jóvenes en una posición de mayor riesgo para presentar un peor fenotipo metabólico, como se ha observado en este estudio a través de diversos biomarcadores antropométricos y bioquímicos, con mayor riesgo de complicaciones presentes y futuras. Por tanto, la promoción de hábitos saludables debería dirigirse no solo a los niños y adolescentes que presentan sobrepeso y obesidad, sino a aquellos que tienden a presentar estilos de alimentación más desfavorables.

Paralelamente, es importante que se trabaje en los diferentes niveles de prevención de la obesidad teniendo en cuenta la interacción de los indicadores dietéticos con biomarcadores antropométricos y bioquímicos (de estrés oxidativo, inflamación, y daño endotelial), por su efecto sobre el fenotipo de obesidad, a través de su determinación, para la detección temprana de aquellos sujetos de mayor riesgo, que puedan requerir una intervención más especializada.

En este sentido, cabe tener en cuenta las diferencias existentes en relación a edad y género. En base a los resultados del presente estudio, las diferencias en los patrones dietéticos de FC parecen afectar más a los varones entre los 5 a 11 años, mientras que en las mujeres el efecto de las diferencias dietéticas es más visible a través de indicadores bioquímicos entre los 12 y 16 años.

Sin embargo, la puesta en práctica de estrategias de promoción de una dieta adecuada, así como la integración del uso de biomarcadores antropométricos y bioquímicos a nivel asistencial no está exenta de dificultades.

En cuanto a la promoción de una alimentación saludable, hasta el momento, las intervenciones “*upstream*” (de abajo hacia arriba) parecen dar buenos resultados. Por un lado, los centros escolares se consideran un entorno idóneo para la implementación de estrategias de promoción de la salud, ya que presentan el potencial de llegar a prácticamente la totalidad de

la población⁸⁰⁴. Hasta el momento, algunas iniciativas se han mostrado eficaces, como por ejemplo facilitar el acceso a frutas, proporcionar desayunos en la escuela, o educar acerca de los beneficios de frutas y verduras^{805,806}. Por otro lado, iniciativas centradas en el coste de los productos (subvención de alimentos saludables y tasas en aquellos menos saludables, disponibilidad de fruta y agua, etc.) parecen ser efectivas en la adquisición de buenos hábitos de compra e ingesta, tal y como lo muestra el ejemplo de un reciente metanálisis global sobre las tasas en bebidas azucaradas⁸⁰⁷. Sin embargo, la falta de datos relativos al efecto que presentan los diferentes tipos de intervenciones que puedan modificar en mayor medida el entorno⁸⁰⁸, incluyendo la implementación de cambios más globales, debería incentivar a los profesionales de la salud pública a llevar a cabo estudios que permitan establecer en mayor profundidad qué tipos de intervención son los más efectivos para la población en su conjunto.

Por otro lado, las intervenciones “*downstream*” (de arriba abajo), centradas en el comportamiento individual y en el mantenimiento del cambio (educación nutricional y consejo dietético), también son importantes. Igualmente, la implicación familiar es fundamental para su éxito¹⁷³. Sin embargo, la presencia de dietistas-nutricionistas con labor asistencial en la salud pública es prácticamente nula, así como la de personal formado en la realización de mediciones antropométricas. Igualmente es muy reducida la posibilidad de utilización de BIA y de biomarcadores bioquímicos, y la intervención conjunta a nivel familiar (y no solo individual del niño) tampoco es habitual.

Los resultados globales de la presente Tesis Doctoral ponen de manifiesto la necesidad de investigar para encontrar el mejor modo de promocionar hábitos de alimentación saludables en la población de manera que todos los segmentos, especialmente los más afectados, puedan beneficiarse. Para ello, es necesario que los estudios futuros planteen la valoración de los efectos de las intervenciones sobre la obesidad no solo en relación al IMC, sino también contando con otros indicadores de salud desde el inicio de la fase de diseño, para poder dotar a los mismos de suficiente poder estadístico. De esta manera, las futuras revisiones sistemáticas podrán contar con evidencia de mayor calidad, permitiendo a su vez una mayor precisión en la aplicación de esfuerzos en el campo de la salud pública para la promoción de la alimentación saludable y la reducción de los efectos negativos sobre la salud del sobrepeso y la obesidad infantil.

CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados anteriormente expuesto, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Los niños y adolescentes españoles han mostrado el seguimiento de una alimentación con una frecuencia de consumo (FC) alejada de muchas de las recomendaciones actuales para diversos grupos de alimentos. Por un lado, a través de un error por defecto en los grupos de alimentos de origen vegetal (verdura y ensalada, legumbres, frutos secos y semillas, aceite de oliva y girasol, cereales integrales) y pescado. Por otro lado, por exceso, principalmente en los grupos de dulces, procesados y cárnicos.
2. El análisis de conglomerados o clústeres ha mostrado la existencia de dos patrones dietéticos en relación a las FC de alimentos. Uno de ellos se etiquetó como “occidental - saludable” (OS) por presentar una mayor FC de alimentos vegetales, pescado y yogur, y otro como “procesado y dulce” (PD) por destacar con una mayor FC de alimentos procesados y dulces. El cluster OS se acercó más a las recomendaciones en general, salvo para las FC de frutos secos y aceites de oliva y girasol.
3. En los sujetos con obesidad, la pertenencia al cluster PD se asoció a un mayor riesgo cardiometabólico, expresado como un mayor perímetro de la cintura, ICC, ICE (indicadores del nivel de grasa abdominal y visceral).
4. Se encontró una asociación positiva entre la pertenencia al cluster OS y la presencia de exceso de peso, lo que indicaría el esfuerzo por parte de una gran proporción de estos sujetos de un patrón dietético por frenar las consecuencias y tratar el exceso de peso.
5. Los varones de 5 a 11 años son el grupo en el que la pertenencia al cluster OS se asocia a un mayor número de indicadores antropométricos de adiposidad (peso, puntuación Z del IMC, perímetro de cadera, perímetro de cintura –valor absoluto y puntuación Z-, índice cintura / estatura, pliegues de bíceps, tríceps, subescapular, suprailíaco, y su sumatorio.).
6. La pertenencia al cluster PD se asocia con un peor estado de estrés oxidativo, inflamación, salud endotelial y metabólica, a través de numerosas diferencias en sus biomarcadores.
7. Los sujetos con sobrepeso, los varones de 5 a 11 años, y las mujeres de 12 a 16 años, fueron los que presentaron una mayor asociación entre la pertenencia al cluster PD y un peor perfil de biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial.
8. Los presentes resultados indican una interacción importante entre el patrón de frecuencia de consumo de alimentos y la edad y el género.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. In: The National Academy of Sciences; 2004.
2. Tojo R, Leis R. *Dieta Atlántica. Objetivos de salud nutricional en los comedores universitarios de la Universidad de Santiago de Compostela: Dieta Atlántica*. Santiago de Compostela: Vicerreitoría da Comunidade Universitaria e Compromiso Social. Unidixital. Servicio de Edición Dixital da Universidad de Santiago de Compostela. ; 2008.
3. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(2):279-293.
4. Thompson F, Subar A, Coulston A, Boushey C. Dietary Assessment Methodology. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease* 2008:3-39.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*. 2000;320(7244):1240-1243.
6. WHO. Global Health Observatory data repository. Body Mass Index. WHO. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.BMIANTHROPOMETRY?lang=en>. Publicado: 2017. Último acceso: 6 Junio 2019.
7. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12(2):244-258.
8. Ebbeling C, Pawlak D, Ludwig D. Childhood obesity, public-health crisis, common sense curve. *Lancet*. 2002;360(9331):473-482.
9. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
10. Rupérez A. Identification of genetic polymorphisms for antioxidant defense system genes and study of their association with obesity and metabolic syndrome features in children. In: Editorial de la Universidad de Granada; 2014.
11. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: Obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*. 2008;54(6):945-955.
12. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):813-839.
13. Tojo R, Leis R. *La obesidad en la infancia y adolescencia. Estrategia NAOS*. Madrid: MSC; 2007.
14. Warren. Sports Gynecology: problems and care of the athletic female In: Shangold, ed: Blackwell Scientific Publications 1997.
15. Heymsfield SB, Matthews D. Body composition: research and clinical advances--1993 A.S.P.E.N. research workshop. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1994;18(2):91-103.
16. Fundación Dieta Mediterránea. <http://dietamediterranea.com/fundacion>. Último acceso: 17 Febrero 2019.
17. Tojo R, Leis R. *La Dieta Atlántica. El pescado y las algas. Su importancia en el neurodesarrollo y la función cerebral*. Santiago de Compostela: Fundación Dieta Atlántica. Universidad de Santiago de Compostela; 2009.
18. WHO. Overweight and obesity. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Último acceso 28 Diciembre 2018.
19. Tam CS, Clement K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev*. 2010;11(2):118-126.
20. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev*. 2012;13(11):985-1000.

21. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):891-898.
22. Landgraf K, Rockstroh D, Wagner IV, et al. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes*. 2015;64(4):1249-1261.
23. Codoner-Franch P, Valls-Belles V, Arilla-Codoner A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res*. 2011;158(6):369-384.
24. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev*. 2012;13(5):441-455.
25. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2003;108(9):1053-1058.
26. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184-196; quiz 181 p following 200.
27. GBD-Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422.
28. Li LB, Wang N, Wu XL, et al. Energy Balance-related Behaviors Are Related to Cardiometabolic Parameters and Predict Adiposity in 8-14-year-old Overweight Chinese Children One Year Later. *Biomed Environ Sci*. 2016;29(10):754-757.
29. Te Velde SJ, Van Nassau F, Uijtdewilligen L, et al. Energy balance-related behaviours associated with overweight and obesity in preschool children: a systematic review of prospective studies. *Obes Rev*. 2012;13 Suppl 1:56-74.
30. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem*. 2012;68(4):701-711.
31. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-1761.
32. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2012;70(1):3-21.
33. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486-489.
34. Gore P. *Handbook of applied multivariate statistics and mathematical modeling*. 1st ed. San Diego, CA: Academic Press; 2000.
35. Everitt B, Landau S, Leese M. *Cluster Analysis*. 5th ed. London: Wiley; 2011.
36. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005;37(5):360-363.
37. Ayechu A, Dura T. Calidad de los hábitos alimentarios (adherencia a la dieta mediterránea) en los alumnos de educación secundaria obligatoria. *An Sis Sanit Navar*. 2010;33:35-42.
38. Santiago S, Cuervo M, Zazpe I, Ortega A, Garcia-Perea A, Martinez JA. [Weight status, dietary habits and physical activity among 6-12 year-old children in Castile-La Mancha]. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(2):89-97.
39. Perez-Rodrigo C, Gil A, Gonzalez-Gross M, et al. Clustering of Dietary Patterns, Lifestyles, and Overweight among Spanish Children and Adolescents in the ANIBES Study. *Nutrients*. 2015;8(1).

40. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121(19):725-732.
41. Van der Sluis ME, Lien N, Twisk JW, et al. Longitudinal associations of energy balance-related behaviours and cross-sectional associations of clusters and body mass index in Norwegian adolescents. *Public Health Nutr*. 2010;13(10a):1716-1721.
42. Leech RM, McNaughton SA, Timperio A. The clustering of diet, physical activity and sedentary behavior in children and adolescents: a review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:4.
43. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4476-4479.
44. Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J. *Documento de Consenso: obesidad y riesgo cardiovascular*. Clin Invest Arterioescl; 2003.
45. Sweeting HN. Measurement and definitions of obesity in childhood and adolescence: a field guide for the uninitiated. *Nutr J*. 2007;6:32.
46. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-212.
47. WHO. Overweight and obesity. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Publicado: 2018.
48. Rosenbaum M. Special Considerations Relative to Pediatric Obesity. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
49. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Jr., Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001;138(4):469-473.
50. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):653-658.
51. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(1):10-16.
52. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*. 2007;357(4):370-379.
53. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002;360(9331):473-482.
54. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-1748.
55. Finkelstein EA, Graham WC, Malhotra R. Lifetime direct medical costs of childhood obesity. *Pediatrics*. 2014;133(5):854-862.
56. Fussenegger D, Pietrobelli A, Widhalm K. Childhood obesity: political developments in Europe and related perspectives for future action on prevention. *Obes Rev*. 2008;9(1):76-82.
57. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S193-228.
58. Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI. Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(1):131-138.
59. Krebs NF, Jacobson MS. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003;112(2):424-430.
60. Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WH, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood? *J Hypertens*. 2003;21(11):2027-2034.

61. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150(1):12-17.e12.
62. Colomer Revuelta J. Prevención de la obesidad infantil. In: PrevInfad G, ed. Vol 7: Pediatr Aten Primaria; 2005:255-275.
63. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(6):458-460.
64. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. In. Geneva, Switzerland 2000.
65. Rolland-Cachera MF. Childhood obesity: current definitions and recommendations for their use. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(5-6):325-331.
66. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents. In: *J Pediatr*. Vol 132. United States 1998:191-193.
67. Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(1):173s-175s.
68. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj*. 2007;335(7612):194.
69. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):284-294.
70. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blossner M, Lutter C. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1603-1610.
71. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000(314):1-27.
72. Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza J, Rincón J, Ruiz I. *Curvas de crecimiento*. Bilbao: Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Orbeago; 1988.
73. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A. *Curvas y Tablas de Crecimiento. Estudios longitudinal y transversal*. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago; 2004.
74. Carrascosa A, Fernández J, Ferrandez A, Lopez-Siguero J, Lopez D, Sánchez E. *Estudios españoles de crecimiento*. 2010.
75. *Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil*. Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
76. Bueno Lozano MG. Growth charts: which are the appropriate? *Nutr Hosp*. 2017;34(2):255-256.
77. Carrascosa Lezcano A, Fernandez Garcia JM, Fernandez Ramos C, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):552-569.
78. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics*. 2005;116(1):e125-144.
79. Javed A, Jumean M, Murad MH, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes*. 2015;10(3):234-244.
80. Freedman DS, Sherry B. The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics*. 2009;124 Suppl 1:S23-34.
81. Stevens J, McClain JE, Truesdale KP. Selection of measures in epidemiologic studies of the consequences of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 3:S60-66.

82. Smith AD, Emmett PM, Newby PK, Northstone K. Dietary patterns and changes in body composition in children between 9 and 11 years. *Food Nutr Res.* 2014;58.
83. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1139-1146.
84. Rodriguez PN, Bermudez EF, Rodriguez GS, et al. [Body composition by simple anthropometry, bioimpedance and DXA in preschool children: interrelationships among methods]. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(2):102-109.
85. Ellis KJ, Yao M, Shypailo RJ, Urlando A, Wong WW, Heird WC. Body-composition assessment in infancy: air-displacement plethysmography compared with a reference 4-compartment model. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):90-95.
86. Ittenbach RF, Buisson AM, Stallings VA, Zemel BS. Statistical validation of air-displacement plethysmography for body composition assessment in children. *Ann Hum Biol.* 2006;33(2):187-201.
87. Vicente-Rodriguez G, Rey-Lopez JP, Mesana MI, et al. Reliability and intermethod agreement for body fat assessment among two field and two laboratory methods in adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(1):221-228.
88. Bammann K, Sioen I, Huybrechts I, et al. The IDEFICS validation study on field methods for assessing physical activity and body composition in children: design and data collection. *Int J Obes (Lond).* 2011;35 Suppl 1:S79-87.
89. Reilly JJ, Wilson J, Durnin JV. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child.* 1995;73(4):305-310.
90. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab.* 2005;49(2):71-76.
91. Bammann K, Huybrechts I, Vicente-Rodriguez G, et al. Validation of anthropometry and foot-to-foot bioelectrical resistance against a three-component model to assess total body fat in children: the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(4):520-526.
92. Stamatakis E, Wardle J, Cole TJ. Childhood obesity and overweight prevalence trends in England: evidence for growing socioeconomic disparities. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(1):41-47.
93. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama.* 2014;311(8):806-814.
94. Ahrens W, Pigeot I, Pohlabeln H, et al. Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obes (Lond).* 2014;38 Suppl 2:S99-107.
95. Bibbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2371-2379.
96. Garcia MRI, Caldera J, Mulas-Granados C, Maroto R, Plaza M. *El reto de la obesidad infantil. La necesidad de una acción colectiva.* Fundación IDEAS; 2011.
97. Worldobesity. Worldobesity.org. <https://www.worldobesity.org>. Último acceso 1 Noviembre 2018.
98. Paidós. *Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil.* 1ª ed. Madrid: Gráficas Jogamar; 1985.
99. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. *Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia.* An Esp Pediatr; 1995.
100. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Saavedra P, Pena L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003;121(19):725-732.
101. Sanchez-Cruz JJ, Jimenez-Moleon JJ, Fernandez-Quesada F, Sanchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(5):371-376.

102. *Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2013*. Madrid: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
103. Ignatieva EV, Afonnikov DA, Saik OV, Rogaev EI, Kolchanov NA. A compendium of human genes regulating feeding behavior and body weight, its functional characterization and identification of GWAS genes involved in brain-specific PPI network. *BMC Genet*. 2016;17(Suppl 3):158.
104. Pigeot I, Moreno L, Ahrens W. Introduction. In: Moreno L, Pigeot I, W A, eds. *Epidemiology of obesity in children and adolescents. Prevalence and etiology*. New York: Springer Science; 2011:1-6.
105. Wells JC. Obesity as malnutrition: the dimensions beyond energy balance. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(5):507-512.
106. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-132.
107. Martínez A, Soto A, Ramírez A, et al. *Plan integral de obesidad infantil de Andalucía 2007-2012*. Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 2006.
108. Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med*. 2006;12(1):75-80.
109. Acere DM. Obesidad. In: *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. .2008.
110. Broyles ST, Denstel KD, Church TS, et al. The epidemiological transition and the global childhood obesity epidemic. *Int J Obes Suppl*. 2015;5(Suppl 2):S3-8.
111. Boone-Heinonen J, Diez-Roux AV, Goff DC, et al. The neighborhood energy balance equation: does neighborhood food retail environment + physical activity environment = obesity? The CARDIA study. *PLoS One*. 2013;8(12):e85141.
112. Sallis JF, Hinckson EA. Reversing the obesity epidemic in young people: building up the physical activity side of energy balance. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):190-191.
113. Hills AP, Andersen LB, Byrne NM. Physical activity and obesity in children. *Br J Sports Med*. 2011;45(11):866-870.
114. Ambrosini GL, Emmett PM, Northstone K, Jebb SA. Tracking a dietary pattern associated with increased adiposity in childhood and adolescence. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(2):458-465.
115. WHO. Global Strategy on diet and Physical Activity. World health Assembly 57.17; 2004; Geneva.
116. Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009;2009:327505.
117. Quak SH, Furnes R, Lavine J, Baur LA. Obesity in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):254-259.
118. Wu TC, Chen PH. Health consequences of nutrition in childhood and early infancy. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(4):135-142.
119. Canete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr*. 2007;46(4):181-187.
120. Da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1039-1048.
121. Miller MA, Kruisbrink M, Wallace J, Ji C, Cappuccio FP. Sleep Duration and Incidence of Obesity in Infants, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sleep*. 2018.
122. Fernandes J, Ferreira-Santos F, Miller K, Torres S. Emotional processing in obesity: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19(1):111-120.

123. Poursafa P, Ataei E, Kelishadi R. A systematic review on the effects of environmental exposure to some organohalogens and phthalates on early puberty. *J Res Med Sci.* 2015;20(6):613-618.
124. Kremers SP. Theory and practice in the study of influences on energy balance-related behaviors. *Patient Educ Couns.* 2010;79(3):291-298.
125. Bammann K, Peplies J, De Henauw S, et al. Early life course risk factors for childhood obesity: the IDEFICS case-control study. *PLoS One.* 2014;9(2):e86914.
126. Llewellyn CH, Trzaskowski M, Plomin R, Wardle J. Finding the missing heritability in pediatric obesity: the contribution of genome-wide complex trait analysis. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1506-1509.
127. MacFarlane A, Cleland V, Crawford D, Campbell K, Timperio A. Longitudinal examination of the family food environment and weight status among children. *Int J Pediatr Obes.* 2009;4(4):343-352.
128. Williams AJ, Wyatt KM, Hurst AJ, Williams CA. A systematic review of associations between the primary school built environment and childhood overweight and obesity. *Health Place.* 2012;18(3):504-514.
129. Ohlsson C, Lorentzon M, Norjavaara E, Kindblom JM. Age at Adiposity Rebound Is Associated with Fat Mass in Young Adult Males—The GOOD Study. In: *PLoS One.* Vol 7.2012.
130. Garaulet M, Martinez A, Victoria F, Perez-Llamas F, Ortega RM, Zamora S. Difference in dietary intake and activity level between normal-weight and overweight or obese adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(3):253-258.
131. Martos-Moreno GA, Chowen JA, Argente J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):70-81.
132. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child.* 2002;87(4):341-347; discussion 341-347.
133. Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):415-430.
134. Tojo R, Leis R. La Obesidad en Niños y Adolescentes. Una Epidemia del Siglo XXI: Causas y consecuencias. Estrategias de Prevención e Intervención. In: *Pediatría CdNdIAEd*, ed. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela - Novartis Medical Nutrition - Asociación Española de Pediatría; 2004.
135. Bueno M, Sarria A, Pérez-González J. *Nutrición en Pediatría.* 3ª ed. Madrid: Ergon; 2007.
136. Bauer KW, Larson NI, Nelson MC, Story M, Neumark-Sztainer D. Fast food intake among adolescents: secular and longitudinal trends from 1999 to 2004. *Prev Med.* 2009;48(3):284-287.
137. Walton K, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, et al. Secular trends in family dinner frequency among adolescents. *BMC Res Notes.* 2016;9:35.
138. Larson N, Hannan PJ, Fulkerson JA, Laska MN, Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D. Secular trends in fast-food restaurant use among adolescents and maternal caregivers from 1999 to 2010. *Am J Public Health.* 2014;104(5):e62-69.
139. Libuda L, Alexy U, Kersting M. Time trends in dietary fat intake in a sample of German children and adolescents between 2000 and 2010: not quantity, but quality is the issue. *Br J Nutr.* 2014;111(1):141-150.
140. Hu FB. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. *Obes Rev.* 2013;14(8):606-619.
141. Rosenheck R. Fast food consumption and increased caloric intake: a systematic review of a trajectory towards weight gain and obesity risk. *Obes Rev.* 2008;9(6):535-547.

142. Newby PK. Are dietary intakes and eating behaviors related to childhood obesity? A comprehensive review of the evidence. *J Law Med Ethics*. 2007;35(1):35-60.
143. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estrategia NAOS para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. <http://www.aesan.msc.es>. Último acceso 1 Noviembre 2018.
144. Braithwaite I, Stewart AW, Hancox RJ, Beasley R, Murphy R, Mitchell EA. Fast-food consumption and body mass index in children and adolescents: an international cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005813.
145. Chaput JP, Klingenberg L, Astrup A, Sjodin AM. Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment. *Obes Rev*. 2011;12(5):e12-20.
146. Haerens L, Craeynest M, Deforche B, Maes L, Cardon G, De Bourdeaudhuij I. The contribution of psychosocial and home environmental factors in explaining eating behaviours in adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(1):51-59.
147. Grimm GC, Harnack L, Story M. Factors associated with soft drink consumption in school-aged children. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1244-1249.
148. Coon KA, Goldberg J, Rogers BL, Tucker KL. Relationships between use of television during meals and children's food consumption patterns. *Pediatrics*. 2001;107(1):E7.
149. Lioret S, Touvier M, Lafay L, Volatier JL, Maire B. Dietary and physical activity patterns in French children are related to overweight and socioeconomic status. *J Nutr*. 2008;138(1):101-107.
150. Lowry R, Wechsler H, Galuska DA, Fulton JE, Kann L. Television viewing and its associations with overweight, sedentary lifestyle, and insufficient consumption of fruits and vegetables among US high school students: differences by race, ethnicity, and gender. *J Sch Health*. 2002;72(10):413-421.
151. Platat C, Perrin AE, Oujaa M, et al. Diet and physical activity profiles in French preadolescents. *Br J Nutr*. 2006;96(3):501-507.
152. Rosenberg DE, Norman GJ, Sallis JF, Calfas KJ, Patrick K. Covariation of adolescent physical activity and dietary behaviors over 12 months. *J Adolesc Health*. 2007;41(5):472-478.
153. Hebestreit A, Bornhorst C, Pala V, et al. Dietary energy density in young children across Europe. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 Suppl 2:S124-134.
154. Rennie KL, Coward A, Jebb SA. Estimating under-reporting of energy intake in dietary surveys using an individualised method. *Br J Nutr*. 2007;97(6):1169-1176.
155. Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Pereira MA, Ludwig DS. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):112-118.
156. Rouhani MH, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition*. 2016;32(10):1037-1047.
157. Hebestreit A, Bornhorst C, Barba G, et al. Associations between energy intake, daily food intake and energy density of foods and BMI z-score in 2-9-year-old European children. *Eur J Nutr*. 2014;53(2):673-681.
158. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf. Publicado: 2004. Último acceso: 12 Julio 2019.
159. WHO. Fomento del consumo mundial de frutas y verduras. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/>. Publicado 2015. Último acceso 1 Noviembre 2018.

160. Commission of the European Communities. *White paper on A Strategy for Europe on Nutrition, Overweight and Obesity related health issues*. Brussels 2007.
161. WHO/FAO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916 Web site. http://www.who.int/hpr/NPH/docs/who_fao_expert_report.pdf. Publicado 2003. Último acceso 1 Noviembre 2018.
162. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Perez-Farinos N, Villar Villalba C. [The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy)]. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81(5):443-449.
163. Comité de nutrición de la asociación española de pediatría. Guía sobre obesidad infantil para profesionales sanitarios de atención primaria. In. Madrid: Ministerio de Salud y Consumo; 2007.
164. Martinez-Gomez D, Gomez-Martinez S, Puertollano MA, et al. Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study. *BMC Public Health*. 2009;9:414.
165. Moreno L, et al. Estudio AVENA* (alimentación y valoración del estado nutricional en adolescentes). Resultados obtenidos 2003-2006. *Pediatr Integral*. 2006;Marzo:50-55.
166. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):Cd001871.
167. Kamath CC, Vickers KS, Ehrlich A, et al. Clinical review: behavioral interventions to prevent childhood obesity: a systematic review and metaanalyses of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4606-4615.
168. Lopez-Siguero J, Garcia J, Castillo J, Molina J, Cosano C, Ortiz A. Cross-sectional study of height and weight in the population of Andalusia from age 3 to adulthood. *BMC Endocr Disord*. 2008;8 Suppl 1:S1.
169. Jeffery AN, Voss LD, Metcalf BS, Alba S, Wilkin TJ. Parents' awareness of overweight in themselves and their children: cross sectional study within a cohort (EarlyBird 21). *Bmj*. 2005;330(7481):23-24.
170. Chaimovitz R, Issenman R, Moffat T, Persad R. Body perception: do parents, their children, and their children's physicians perceive body image differently? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):76-80.
171. Moreno LA, Bel-Serrat S, Santaliestra-Pasias AM, Rodriguez G. Obesity prevention in children. *World Rev Nutr Diet*. 2013;106:119-126.
172. August GP, Caprio S, Fennoy I, et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4576-4599.
173. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4600-4605.
174. Moreno LA, Rodriguez G, Fleta J, Bueno-Lozano M, Lazaro A, Bueno G. Trends of dietary habits in adolescents. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(2):106-112.
175. Dalmau J, Alonso M, Gómez L, Martínez C, Sierra C. Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:294-304.
176. Soriano L, Muñoz M. *Manual práctico de Nutrición en Pediatría*. 2007.
177. Garaulet M, Perez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp*. 2010;25(1):9-17.
178. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(3):343-368.

179. Golay A, Ybarra J. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):649-663.
180. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006;440(7086):944-948.
181. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-867.
182. Bueno M, Sarria A, Legido A, et al. [Endocrinologic changes in obesity]. *An Esp Pediatr.* 1993;39 Suppl 55:167-172.
183. Murdolo G, Smith U. The dysregulated adipose tissue: a connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16 Suppl 1:S35-38.
184. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 2013;93(1):1-21.
185. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25(1):4-7.
186. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111(11):1448-1454.
187. Fernandez-Sanchez A, Madrigal-Santillan E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-3132.
188. Milagro FI, Campion J, Martinez JA. Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(7):1118-1123.
189. Bonnard C, Durand A, Peyrol S, et al. Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *J Clin Invest.* 2008;118(2):789-800.
190. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, et al. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation.* 2014;37(4):1337-1353.
191. Warnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(1):11-15.
192. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med.* 1992;327(19):1350-1355.
193. Yilmaz MT, Arioglu E, Korugan U, Satman I, Buyukdevrim S, Biyal F. Obesity in Istanbul: results from outpatient clinic records over a period of 10 years. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10 Suppl 1:S49-60.
194. Hvidt KN, Olsen MH, Holm JC, Ibsen H. Obese children and adolescents have elevated nighttime blood pressure independent of insulin resistance and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2014;27(11):1408-1415.
195. Tekin N, Ersoy B, Coskun S, Tekin G, Polat M. Ambulatory blood pressure parameters in office normotensive obese and non-obese children: relationship with insulin resistance and atherosclerotic markers. *Med Princ Pract.* 2014;23(2):154-159.
196. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med.* 2006;259(5):437-446.
197. Zhang CX, Tse LA, Deng XQ, Jiang ZQ. Cardiovascular risk factors in overweight and obese Chinese children: a comparison of weight-for-height index and BMI as the screening criterion. *Eur J Nutr.* 2008;47(5):244-250.
198. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-2374.

199. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):10-14.
200. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(1):1-14.
201. Serrano-Ríos M, Cargo J, Carraro R, Gutiérrez-Fuentes J. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century*. 1st ed. Madrid: Elsevier; 2005.
202. WHO. World Health Organization, WHO. The 10 leading causes of death. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Actualizado Mayo 2017. Último acceso Junio 2019.
203. M S-R, J C, R C, J G-F. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century*. 1st ed. Madrid: Elsevier; 2005.
204. Cruz ML, Bergman RN, Goran MI. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1631-1636.
205. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003;362(9388):951-957.
206. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):183-191.
207. Misra A. Risk factors for atherosclerosis in young individuals. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7(3):215-229.
208. Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2005;28(1):126-131.
209. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152(2):160-164.
210. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(4):343-350.
211. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. A Continuous Metabolic Syndrome Score Is Associated with Specific Biomarkers of Inflammation and CVD Risk in Prepubertal Children. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):72-79.
212. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
213. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122(16):1604-1611.
214. Ruperez AI, Lopez-Guarnido O, Gil F, et al. Paraoxonase 1 activities and genetic variation in childhood obesity. *Br J Nutr*. 2013;110(9):1639-1647.
215. Raitakari OT, Porkka KV, Rasanen L, Ronnema T, Viikari JS. Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(10):1085-1093.
216. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1994;154(16):1842-1847.

217. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.
218. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285(19):2486-2497.
219. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, et al. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2006;62(2):125-133.
220. Kubena KS. Metabolic syndrome in adolescents: issues and opportunities. In: *J Am Diet Assoc.* Vol 111. United States 2011:1674-1679.
221. G B, O B, LA M, et al. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem.* 2006;62(2):125-133.
222. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1752-1770.
223. Bluher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? *Metabolism.* 2014;63(9):1084-1092.
224. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21(6):585-618.
225. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008;159 Suppl 1:S67-74.
226. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 1:487-492.
227. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation.* 1999;99(11):1471-1476.
228. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics.* 2004;114(6):1569-1573.
229. Akinci G, Coskun S, Akinci B, et al. Atherosclerosis risk factors in children of parents with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):e165-171.
230. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005;61(2):381-388.
231. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(3):311-323.
232. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793-1801.
233. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:139239.
234. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care.* 2010;33(4):804-810.
235. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2001;286(3):327-334.
236. Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48(10):2039-2044.
237. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419.

238. Yeste D, Gussinye M, Carrascosa A. Prevalencia de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *2004*(62):377.
239. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-503.
240. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):456s-460s.
241. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
242. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-2971.
243. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695.
244. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-1656.
245. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr*. 2003;142(4):368-372.
246. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Jama*. 2003;290(17):2277-2283.
247. Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, et al. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2012;125(16):1971-1978.
248. Velloso LA, Folli F, Perego L, Saad MJ. The multi-faceted cross-talk between the insulin and angiotensin II signaling systems. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(2):98-107.
249. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med*. 2006;18(5):969-974.
250. Nehal US, Ingelfinger JR. Pediatric hypertension: recent literature. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(2):189-196.
251. Pappadis SL, Somers MJ. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15(4):370-378.
252. Ruiz M, Garcia V, Garcia M, Garcia M, Valenzuela C, Aguirre-Jaime A. [Reduced nocturnal systolic blood pressure dip in obese children]. *Nefrologia*. 2008;28(5):517-524.
253. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1499s-1505s.
254. Pahkala K, Hietalampi H, Laitinen TT, et al. Ideal cardiovascular health in adolescence: effect of lifestyle intervention and association with vascular intima-media thickness and elasticity (the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children [STRIP] study). *Circulation*. 2013;127(21):2088-2096.
255. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
256. Shay CM, Ning H, Daniels SR, Rooks CR, Gidding SS, Lloyd-Jones DM. Status of cardiovascular health in US adolescents: prevalence estimates from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2005-2010. *Circulation*. 2013;127(13):1369-1376.
257. Kendall D, Vail A, Amin R, et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):322-329.

258. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. *Public Health Nutr.* 2014;17(10):2378-2385.
259. Schuster DP. Changes in physiology with increasing fat mass. *Semin Pediatr Surg.* 2009;18(3):126-135.
260. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(3):327-333.
261. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:81-88.
262. Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad. 2006;4:261-274.
263. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol.* 2008;3(5):545-556.
264. Gil A, Maria Aguilera C, Gil-Campos M, Canete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S121-126.
265. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-1830.
266. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-355.
267. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(11-12):741-751.
268. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal? In: *Nat Med.* Vol 12. United States 2006:32-33.
269. Ferrante AW, Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med.* 2007;262(4):408-414.
270. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96(9):939-949.
271. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(8):275-283.
272. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan--The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(10):1265-1271.
273. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11.
274. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-446.
275. Chen K, Li F, Li J, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med.* 2006;12(4):425-432.
276. Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007;61(6):640-645.
277. Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani JP, Schutz Y. Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2010;34 Suppl 2:S4-17.
278. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):S192-203.
279. Hukshorn CJ, Lindeman JH, Toet KH, et al. Leptin and the proinflammatory state associated with human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1773-1778.

280. Blanco-Quirós A, Garrote J, Arranz E. Acciones de la leptina de interés pediátrico. *Bol Pediatr*. 2000;40:138-146.
281. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993;125(4):1154-1158.
282. Lopez de Fez CM, Gaztelu MT, Rubio T, Castano A. [Mechanisms of hypertension in obesity]. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(2):211-219.
283. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):486-490.
284. Sengenès C, Miranville A, Lolmede K, Curat CA, Bouloumie A. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *J Intern Med*. 2007;262(4):415-421.
285. Kralisch S, Sommer G, Stangl V, et al. Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor kappaB. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):523-531.
286. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*. 1999;48(2):426-429.
287. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-880.
288. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505-528.
289. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb j*. 1998;12(1):57-65.
290. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, et al. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):691-697.
291. Munoz M, Mazure RA, Culebras JM. [Obesity and the immune system]. *Nutr Hosp*. 2004;19(6):319-324.
292. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221(2):286-289.
293. Sanchez-Munoz F, Garcia-Macedo R, Alarcon-Aguilar F, Cruz M. [Adipocytokines, adipose tissue and its relationship with immune system cells]. *Gac Med Mex*. 2005;141(6):505-512.
294. Hernandez-Morante JJ, Milagro FI, Lujan JA, Martinez JA, Zamora S, Garaulet M. Insulin effect on adipose tissue (AT) adiponectin expression is regulated by the insulin resistance status of the patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):412-417.
295. Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev*. 2004;25(3):165-181.
296. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):401-407.
297. Shatat IF, Freeman KD, Vuguin PM, Dimartino-Nardi JR, Flynn JT. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res*. 2009;65(6):691-695.
298. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318-1323.
299. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231-234.
300. Ruminska M, Majcher A, Pyrzak B, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Brzewski M, Demkow U. Cardiovascular Risk Factors in Obese Children and Adolescents. *Adv Exp Med Biol*. 2016;878:39-47.
301. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):24-30.
302. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*. 2004;23(5):963-974.

303. Brambilla P, Antolini L, Street ME, et al. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):257-264.
304. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3025-3032.
305. Bottner A, Kratzsch J, Muller G, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4053-4061.
306. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(3-4):222-231.
307. Lastra G, Manrique CM, Hayden MR. The role of beta-cell dysfunction in the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1(1):41-46.
308. Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1718-1726.
309. Recasens M, Ricart W, Fernandez-Real JM. [Obesity and inflammation]. *Rev Med Univ Navarra*. 2004;48(2):49-54.
310. Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, Jurakova R, Proskova J. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003;147(1):63-69.
311. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;111(7):932-939.
312. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Porcar-Almela M, Navarro-Solera M, Arilla-Codoner A, Alonso-Iglesias E. Plasma resistin levels are associated with homocysteine, endothelial activation, and nitrosative stress in obese youths. *Clin Biochem*. 2014;47(1-2):44-48.
313. Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta*. 2015;438:46-54.
314. Harsch IA, Koenig C, Wallaschofski H, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit*. 2004;10(9):Cr510-515.
315. Szalowska E, Elferink MG, Hoek A, Groothuis GM, Vonk RJ. Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):3051-3057.
316. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001;50(10):2199-2202.
317. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1730-1736.
318. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):331-335.
319. Zhang JL, Qin YW, Zheng X, Qiu JL, Zou DJ. Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. *Diabet Med*. 2003;20(10):828-831.
320. Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002;10(1):1-5.
321. Fehmman HC, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls. *Horm Metab Res*. 2002;34(11-12):671-673.

322. Shadid S, Stehouwer CD, Jensen MD. Diet/Exercise versus pioglitazone: effects of insulin sensitization with decreasing or increasing fat mass on adipokines and inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3418-3425.
323. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):279-284.
324. Li M, Fisette A, Zhao XY, Deng JY, Mi J, Cianflone K. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(4):424-439.
325. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Draz HM. Relationship between resistin and aPAI-1 levels with insulin resistance in Saudi children. *Pediatr Int.* 2010;52(4):551-556.
326. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res.* 2009;71(2):65-74.
327. Martos-Moreno GA, Barrios V, Soriano-Guillen L, Argente J. Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin therapy. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(5):757-761.
328. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Marti A, Martinez JA. [Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies]. *Nutr Hosp.* 2007;22(5):511-527.
329. Kim KH, Zhao L, Moon Y, Kang C, Sul HS. Dominant inhibitory adipocyte-specific secretory factor (ADSF)/resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(17):6780-6785.
330. Gough DR, Cotter TG. Hydrogen peroxide: a Jekyll and Hyde signalling molecule. *Cell Death Dis.* 2011;2:e213.
331. Da Costa LA, Badawi A, El-Soheby A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab.* 2012;60 Suppl 3:27-36.
332. Huh JY, Kim Y, Jeong J, et al. Peroxiredoxin 3 is a key molecule regulating adipocyte oxidative stress, mitochondrial biogenesis, and adipokine expression. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(3):229-243.
333. Chang YC, Yu YH, Shew JY, et al. Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. *EMBO Mol Med.* 2013;5(8):1165-1179.
334. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-445.
335. Tinahones FJ, Murri-Pierri M, Garrido-Sanchez L, et al. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(2):240-246.
336. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest.* 2009;119(3):573-581.
337. Krieger-Brauer HI, Kather H. The stimulus-sensitive H₂O₂-generating system present in human fat-cell plasma membranes is multireceptor-linked and under antagonistic control by hormones and cytokines. *Biochem J.* 1995;307 (Pt 2):543-548.
338. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol.* 2011;194(1):7-15.
339. Styskal J, Nwagwu FA, Watkins YN, et al. Methionine sulfoxide reductase A affects insulin resistance by protecting insulin receptor function. *Free Radic Biol Med.* 2013;56:123-132.
340. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 2000;26(2):98-106.

341. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(9):1499-1507.
342. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Vol 296. United States 2009:E397.
343. Sato J, O'Brien T, Katusic ZS, et al. Dietary antioxidants preserve endothelium dependent vasorelaxation in overfed rats. *Atherosclerosis.* 2002;161(2):327-333.
344. Rana JS, Jansen AC, Zwinderman AH, et al. Metabolic syndrome and risk of coronary, cerebral, and peripheral vascular disease in a large Dutch population with familial hypercholesterolemia. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1125-1127.
345. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(10):371-379.
346. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4673-4676.
347. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813-823.
348. Pihl E, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Magi A, Zilmer M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(1):141-146.
349. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(8):590-597.
350. Gil-Campos M, Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Canete R, Gil A. Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin, and insulin in prepubertal obese children. *Clin Nutr.* 2010;29(1):54-59.
351. Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 3:S75-80.
352. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypo adiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2005;31(1):55-62.
353. Martos R, Valle M, Morales RM, Canete R, Gascon F, Urbano MM. Changes in body mass index are associated with changes in inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in obese prepubertal children after 9 months of body mass index SD score loss. *Metabolism.* 2009;58(8):1153-1160.
354. Martos R, Valle M, Morales R, Canete R, Gavilan MI, Sanchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism.* 2006;55(1):72-77.
355. Valle M, Gascon F, Martos R, et al. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism.* 2002;51(4):423-428.
356. Glowinska-Olszewska B, Urban M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2007;56(6):799-805.
357. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Murria-Estal R, Megias-Vericat J, Tortajada-Girbes M, Alonso-Iglesias E. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):475-480.
358. Codoner-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Murria-Estal R, Herrera-Martin G, Alonso-Iglesias E. Polyamines are increased in obese children and are related to markers of

- oxidative/nitrosative stress and angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2821-2825.
359. Ozgen IT, Tascilar ME, Bilir P, et al. Oxidative stress in obese children and its relation with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(3-4):261-266.
360. Rowicka G, Dylag H, Ambroszkiewicz J, Riahi A, Weker H, Chelchowska M. Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5621989.
361. Codoner-Franch P, Navarro-Ruiz A, Fernandez-Ferri M, Arilla-Codoner A, Ballester-Asensio E, Valls-Belles V. A matter of fat: insulin resistance and oxidative stress. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(5):392-399.
362. Codoner-Franch P, Pons-Morales S, Boix-Garcia L, Valls-Belles V. Oxidant/antioxidant status in obese children compared to pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2010;11(4):251-257.
363. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1939-1944.
364. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci.* 2006;19(1):62-65.
365. Codoner-Franch P, Boix-Garcia L, Simo-Jorda R, Del Castillo-Villaescusa C, Maset-Maldonado J, Valls-Belles V. Is obesity associated with oxidative stress in children? *Int J Pediatr Obes.* 2010;5(1):56-63.
366. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627-631.
367. Codoner-Franch P, Bataller Alberola A, Domingo Camarasa JV, Escribano Moya MC, Valls Belles V. Influence of dietary lipids on the erythrocyte antioxidant status of hypercholesterolaemic children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(3):321-327.
368. Cisneros E. La glutation reductasa y su importancia biomédica. In. Vol 14: Rev Cubana Invest Bioméd; 1995.
369. Ruperez AI, Olza J, Gil-Campos M, et al. Are catalase -844A/G polymorphism and activity associated with childhood obesity? *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(16):1970-1975.
370. Shin MJ, Park E. Contribution of insulin resistance to reduced antioxidant enzymes and vitamins in nonobese Korean children. *Clin Chim Acta.* 2006;365(1-2):200-205.
371. Ruperez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of oxidative stress in obesity. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):3118-3144.
372. Mohseni R, Arab Sadeghabadi Z, Goodarzi MT, Teimouri M, Nourbakhsh M, Razzaghy Azar M. Evaluation of Mn-superoxide dismutase and catalase gene expression in childhood obesity: its association with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(7):727-732.
373. Habib SA, Saad EA, Elsharkawy AA, Attia ZR. Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci.* 2015;60(2):179-185.
374. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(3):337-349.
375. Adachi T, Inoue M, Hara H, Maehata E, Suzuki S. Relationship of plasma extracellular-superoxide dismutase level with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Endocrinol.* 2004;181(3):413-417.
376. Erdevė O, Siklar Z, Kocaturk PA, Dallar Y, Kavas GO. Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res.* 2004;98(3):219-228.
377. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(3):400-418.

378. Capel ID, Dorrell HM. Abnormal antioxidant defence in some tissues of congenitally obese mice. *Biochem J*. 1984;219(1):41-49.
379. Herasymchuk N. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20:853-859.
380. Milne GL, Dai Q, Roberts LJ, 2nd. The isoprostanes--25 years later. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):433-445.
381. NM H. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20:853-859.
382. Meyer KA, Sijtsma FP, Nettleton JA, et al. Dietary patterns are associated with plasma F(2)-isoprostanes in an observational cohort study of adults. *Free Radic Biol Med*. 2013;57:201-209.
383. Dennis BA, Ergul A, Gower BA, Allison JD, Davis CL. Oxidative stress and cardiovascular risk in overweight children in an exercise intervention program. *Child Obes*. 2013;9(1):15-21.
384. Loft S, Moller P, Cooke MS, Rozalski R, Olinski R. Antioxidant vitamins and cancer risk: is oxidative damage to DNA a relevant biomarker? *Eur J Nutr*. 2008;47 Suppl 2:19-28.
385. Larsen GL, Henson PM. Mediators of inflammation. *Annu Rev Immunol*. 1983;1:335-359.
386. Gil A. *Tratado de Nutrición. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Tomo I*. Editorial Médica Panamericana; 2010.
387. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930-939.
388. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-1481.
389. Peluso I, Raguzzini A, Villano DV, et al. High fat meal increase of IL-17 is prevented by ingestion of fruit juice drink in healthy overweight subjects. *Curr Pharm Des*. 2012;18(1):85-90.
390. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):461s-465s.
391. Tran B, Oliver S, Rosa J, Galassetti P. Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:683680.
392. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*. 2013;56(1):131-142.
393. Matsuo Y, Hashizume T, Shioji S, Akasaka T. Metabolic syndrome is strongly associated with chronic subclinical inflammation in patients achieving optimal low-density lipoprotein-cholesterol levels in secondary prevention of cardiovascular disease. *Circ J*. 2008;72(12):2046-2050.
394. Warnberg J, Nova E, Moreno LA, et al. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):505-512.
395. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-1397.
396. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
397. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(8):1323-1328.

398. Syrenicz A, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A, Dawid G, Walczak M. Relation of low-grade inflammation and endothelial activation to blood pressure in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27(4):459-464.
399. Borgman M, McErlean E. What is the metabolic syndrome? Prediabetes and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(4):285-290.
400. Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertens Res.* 2008;31(7):1283-1291.
401. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(1):159-166.
402. Noronha JA, Medeiros CC, Cardoso Ada S, Gonzaga NC, Ramos AT, Ramos AL. C-reactive protein and its relation to high blood pressure in overweight or obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(3):331-337.
403. Soriano-Guillen L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(1):R1-4.
404. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke.* 2007;38(6):1774-1779.
405. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2541-2546.
406. Guran O, Akalin F, Ayabakan C, Dereli FY, Haklar G. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatr.* 2007;96(8):1214-1219.
407. Smith U, Andersson C, Gustafson B, Hammarstedt A, Isakson P, Wallerstedt E. Adipokines, systemic inflammation and inflamed adipose tissue in obesity and insulin resistance. International Congress Series; 2007.
408. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett.* 2008;582(1):117-131.
409. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(4):E731-740.
410. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(2):286-290.
411. Marcos-Gomez B, Bustos M, Prieto J, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. [Obesity, inflammation and insulin resistance: role of gp 130 receptor ligands]. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31(2):113-123.
412. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-377.
413. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(4):319-326.
414. Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318(1):168-175.
415. Dahlman I, Forsgren M, Sjogren A, et al. Downregulation of electron transport chain genes in visceral adipose tissue in type 2 diabetes independent of obesity and possibly involving tumor necrosis factor-alpha. *Diabetes.* 2006;55(6):1792-1799.
416. Pandey M, Tuncman G, Hotamisligil GS, Samad F. Divergent roles for p55 and p75 TNF-alpha receptors in the induction of plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Pathol.* 2003;162(3):933-941.

417. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4569-4574.
418. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2008;31(3):576-582.
419. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ, et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(1):23-29.
420. Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(3):180-183.
421. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF-alpha levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(4):696-699.
422. Vogel S, Trapp T, Borger V, et al. Hepatocyte growth factor-mediated attraction of mesenchymal stem cells for apoptotic neuronal and cardiomyocytic cells. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(2):295-303.
423. Bell LN, Ward JL, Degawa-Yamauchi M, et al. Adipose tissue production of hepatocyte growth factor contributes to elevated serum HGF in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E843-848.
424. Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(11):1308-1314.
425. Vistoropsky Y, Trofimov S, Malkin I, Kobylansky E, Livshits G. Genetic and environmental determinants of hepatocyte growth factor levels and their association with obesity and blood pressure. *Ann Hum Biol.* 2008;35(1):93-103.
426. Yamamoto Y, Kohara K, Tabara Y, Miki T. Association between carotid arterial remodeling and plasma concentration of circulating hepatocyte growth factor. *J Hypertens.* 2001;19(11):1975-1979.
427. Lieb W, Safa R, Benjamin EJ, et al. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1121-1127.
428. Balaban YH, Sumer H, Simsek H, Us D, Tatar G. Metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and hepatocyte growth factor (HGF). *Ann Hepatol.* 2006;5(2):109-114.
429. Jung C, Fritzenwanger M, Fischer N, Figulla HR. Hepatocyte growth factor is elevated in obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(7):645-651.
430. Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(1):8-20.
431. Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E331-339.
432. Ryan VH, German AJ, Wood IS, Hunter L, Morris P, Trayhurn P. NGF gene expression and secretion by canine adipocytes in primary culture: upregulation by the inflammatory mediators LPS and TNFalpha. *Horm Metab Res.* 2008;40(12):861-868.
433. Bullo M, Peeraully MR, Trayhurn P, Folch J, Salas-Salvado J. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):303-310.
434. Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome--neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses.* 2006;66(3):545-549.

435. Martínez M. Estudio de biomarcadores de inflamación y de riesgo cardiovascular en niños obesos prepúberes. In: Servicio de publicaciones de la Universidad de Córdoba; 2010.
436. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*. 2004;95(9):858-866.
437. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-1505.
438. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808.
439. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:S35-40.
440. Keyda M, Stulning T. Adipose tissue macrophages. *Immunology letters*. 2007;112:61-67.
441. Govindarajan G, Alpert MA, Tejwani L. Endocrine and metabolic effects of fat: cardiovascular implications. *Am J Med*. 2008;121(5):366-370.
442. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357(23):2329-2337.
443. Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):74-80.
444. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145-156.
445. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1060-1068.
446. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2373-2376.
447. Correia ML, Haynes WG. A role for plasminogen activator inhibitor-1 in obesity: from pie to PAI? In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Vol 26. United States 2006:2183-2185.
448. Jankun J, Aleem AM, Selman SH, Basrur V, Skrzypczak-Jankun E. VLHL plasminogen activator inhibitor spontaneously reactivates from the latent to active form. *Int J Mol Med*. 2009;23(1):57-63.
449. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(3):240-245.
450. Giltay EJ, Elbers JM, Gooren LJ, et al. Visceral fat accumulation is an important determinant of PAI-1 levels in young, nonobese men and women: modulation by cross-sex hormone administration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(11):1716-1722.
451. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2200-2207.
452. Pieterse C, Schutte R, Schutte AE. Leptin links with plasminogen activator inhibitor-1 in human obesity: the SABPA study. *Hypertens Res*. 2015;38(7):507-512.
453. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(2):223-233.
454. Dimitrijevic-Sreckovic V, Colak E, Djordjevic P, et al. Prothrombotic factors and reduced antioxidative defense in children and adolescents with pre-metabolic and metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(9):1140-1144.
455. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost*. 2005;3(1):35-45.

456. Kamikubo Y, Neels JG, Degryse B. Vitronectin inhibits plasminogen activator inhibitor-1-induced signalling and chemotaxis by blocking plasminogen activator inhibitor-1 binding to the low-density lipoprotein receptor-related protein. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(3):578-585.
457. Lopes C, Dina C, Durand E, Froguel P. PAI-1 polymorphisms modulate phenotypes associated with the metabolic syndrome in obese and diabetic Caucasian population. *Diabetologia.* 2003;46(9):1284-1290.
458. DeLoach S, Huan Y, Keith SW, Martinez Cantarin MP, Falkner B. Relationship of blood pressure and obesity with inflammatory cytokines among African Americans. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011;5(3):149-157.
459. Gonzalez M, del Mar Bibiloni M, Pons A, Llompert I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1141-1145.
460. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3145-3152.
461. Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2091-2097.
462. Matsumoto K, Sera Y, Nakamura H, Ueki Y, Miyake S. Serum concentrations of soluble adhesion molecules are related to degree of hyperglycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;55(2):131-138.
463. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783(5):886-895.
464. Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP, Caterson ID, Celermajer DS. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(10):839-844.
465. Glowinska-Olszewska B, Tolwinska J, Urban M. Relationship between endothelial dysfunction, carotid artery intima media thickness and circulating markers of vascular inflammation in obese hypertensive children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(10):1125-1136.
466. Shai I, Pischon T, Hu FB, Ascherio A, Rifai N, Rimm EB. Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(11):2099-2106.
467. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(2):84-88.
468. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102(18):2165-2168.
469. Keaney JF, Jr., Massaro JM, Larson MG, et al. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):168-173.
470. Valle Jimenez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):497-502.
471. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *Jama.* 2004;291(16):1978-1986.
472. Witkowska AM. Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. *Cytokine.* 2005;31(2):127-134.
473. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126.

474. Tayebjee MH, Lip GY, Blann AD, Macfadyen RJ. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2. *Thromb Res*. 2005;115(3):205-210.
475. Kappert K, Meyborg H, Clemenz M, et al. Insulin facilitates monocyte migration: a possible link to tissue inflammation in insulin-resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;365(3):503-508.
476. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):1-7.
477. Christiaens V, Lijnen HR. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue. *Arch Physiol Biochem*. 2006;112(4-5):254-259.
478. Maquoi E, Munaut C, Colige A, Collen D, Lijnen HR. Modulation of adipose tissue expression of murine matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors with obesity. *Diabetes*. 2002;51(4):1093-1101.
479. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. *Endothelium*. 2008;15(4):219-224.
480. Boden G, Song WW. Effects of insulin and free fatty acids on matrix metalloproteinases. *Curr Diab Rep*. 2008;8(3):239-242.
481. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS One*. 2008;3(3):e1774.
482. van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(11):2899-2937.
483. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2004;110(9):1134-1139.
484. Rector RS, Warner SO, Liu Y, et al. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(2):E500-506.
485. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008;49(9):1894-1903.
486. Zur B, Look M, Holdenrieder S, Stoffel-Wagner B. Elevated plasma myeloperoxidase concentration in adults with obesity. In: *Clin Chim Acta*. Vol 412. Netherlands2011:1891-1892.
487. Andrade VL, Petruceli E, Belo VA, et al. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin Biochem*. 2012;45(6):412-415.
488. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):159-165.
489. Rana JS, Arsenaault BJ, Despres JP, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2011;32(3):336-344.
490. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(2):168-173.
491. Pignatelli P, Loffredo L, Martino F, et al. Myeloperoxidase overexpression in children with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):239-243.
492. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):98-106.
493. Aranceta J, Serra L, Mataix J. Evaluación del estado nutricional. In: 2ª ed. Barcelona: Masson; 2005.

494. Leis R. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4ª ed. Madrid: Ergón; 2014.
495. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
496. Kelley C, Krummel D, Gonzales EN, Neal WA, Fitch CW. Dietary intake of children at high risk for cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(2):222-225.
497. Kelder SH, Perry CL, Klepp KI, Lytle LL. Longitudinal tracking of adolescent smoking, physical activity, and food choice behaviors. *Am J Public Health*. 1994;84(7):1121-1126.
498. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jimenez E, et al. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):41-49.
499. Magrone T, Jirillo E. Childhood obesity: immune response and nutritional approaches. *Front Immunol*. 2015;6:76.
500. Bullo M, Casas-Agustench P, Amigo-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvado J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr*. 2007;10(10a):1164-1172.
501. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(6):634-640.
502. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. 2011;106 Suppl 3:S5-78.
503. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012.
504. Sanches Oliveira RC, Barata de Silva Coelho PM, Lozano Estevan MdC. ¿Influye la microbiota en el riesgo de obesidad infantil? *Revista española de nutrición humana y dietética, ISSN 2173-1292, Vol 22, Nº 2, 2018 (Ejemplar dedicado a: Revista Española de Nutrición Humana y Dietética), págs 157-168*. 2018.
505. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):995-1001.
506. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(3):502-509.
507. Flock MR, Green MH, Kris-Etherton PM. Effects of adiposity on plasma lipid response to reductions in dietary saturated fatty acids and cholesterol. *Adv Nutr*. 2011;2(3):261-274.
508. Lyu LC, Yeh CY, Lichtenstein AH, Li Z, Ordovas JM, Schaefer EJ. Association of sex, adiposity, and diet with HDL subclasses in middle-aged Chinese. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(1):64-71.
509. Clifton PM, Abbey M, Noakes M, Beltrame S, Rumbelow N, Nestel PJ. Body fat distribution is a determinant of the high-density lipoprotein response to dietary fat and cholesterol in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(8):1070-1078.
510. Denke MA, Adams-Huet B, Nguyen AT. Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: A study in families. *Jama*. 2000;284(21):2740-2747.
511. Spinneker A, Egert S, Gonzalez-Gross M, et al. Lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles in European adolescents and its associations with gender, biological maturity and body fat--the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(6):727-735.
512. De Caterina R, Libby P. Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids*. 1996;31 Suppl:S57-63.
513. He K, Liu K, Daviglus ML, et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1238-1243.
514. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108(2):155-160.

515. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1505s-1519s.
516. Superko HR, Superko SM, Nasir K, Agatston A, Garrett BC. Omega-3 fatty acid blood levels: clinical significance and controversy. *Circulation.* 2013;128(19):2154-2161.
517. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):439-446.
518. Todoric J, Loffler M, Huber J, et al. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia.* 2006;49(9):2109-2119.
519. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes.* 2006;55(4):924-928.
520. Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett.* 2007;112(2):61-67.
521. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):319-325.
522. Moloney F, Toomey S, Noone E, et al. Antidiabetic effects of cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid may be mediated via anti-inflammatory effects in white adipose tissue. *Diabetes.* 2007;56(3):574-582.
523. Oda H. Functions of sulfur-containing amino acids in lipid metabolism. *J Nutr.* 2006;136(6 Suppl):1666s-1669s.
524. Mangravite LM, Chiu S, Wojnoonski K, Rawlings RS, Bergeron N, Krauss RM. Changes in atherogenic dyslipidemia induced by carbohydrate restriction in men are dependent on dietary protein source. *J Nutr.* 2011;141(12):2180-2185.
525. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(6):1001-1008.
526. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2010;122(9):876-883.
527. Williams CL, Strobino BA. Childhood diet, overweight, and CVD risk factors: the Healthy Start project. *Prev Cardiol.* 2008;11(1):11-20.
528. Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(2):155-163.
529. Ruottinen S, Ronnema T, Niinikoski H, et al. Carbohydrate intake, serum lipids and apolipoprotein E phenotype show association in children. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1667-1673.
530. Casazza K, Dulin-Keita A, Gower BA, Fernandez JR. Differential influence of diet and physical activity on components of metabolic syndrome in a multiethnic sample of children. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(2):236-244.
531. Ventura EE, Davis JN, Alexander KE, et al. Dietary intake and the metabolic syndrome in overweight Latino children. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(8):1355-1359.
532. Carlson JJ, Eisenmann JC, Norman GJ, Ortiz KA, Young PC. Dietary fiber and nutrient density are inversely associated with the metabolic syndrome in US adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(11):1688-1695.
533. Bernaud FS, Beretta MV, do Nascimento C, et al. Fiber intake and inflammation in type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:66.
534. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1417-1427.

535. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6):1489-1497.
536. Nanri A, Moore MA, Kono S. Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8(2):167-177.
537. Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):813-833.
538. Dickinson S, Hancock DP, Petocz P, Ceriello A, Brand-Miller J. High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1188-1193.
539. Ley SH, Sun Q, Willett WC, et al. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):352-360.
540. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):65-134.
541. Liu S, Sesso HD, Manson JE, Willett WC, Buring JE. Is intake of breakfast cereals related to total and cause-specific mortality in men? *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):594-599.
542. Kelishadi R, Gouya MM, Adeli K, et al. Factors associated with the metabolic syndrome in a national sample of youths: CASPIAN Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(7):461-470.
543. Ventura AK, Loken E, Birch LL. Risk profiles for metabolic syndrome in a nonclinical sample of adolescent girls. *Pediatrics.* 2006;118(6):2434-2442.
544. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Bornhorst C, et al. Food consumption and cardiovascular risk factors in European children: the IDEFICS study. *Pediatr Obes.* 2013;8(3):225-236.
545. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Rodriguez-Cano A, Munoz-Manrique C, Monge-Urrea A, Vadillo-Ortega F. Correlates of dietary energy sources with cardiovascular disease risk markers in Mexican school-age children. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(2):253-260.
546. Bremer AA, Auinger P, Byrd RS. Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(4):328-335.
547. Ruperez AI, Mesana MI, Moreno LA. Dietary sugars, metabolic effects and child health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(3):206-216.
548. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Melegari C, et al. Typical breakfast food consumption and risk factors for cardiovascular disease in a large sample of Italian adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(4):347-354.
549. Abreu S, Santos R, Moreira C, et al. Association between dairy product intake and abdominal obesity in Azorean adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(7):830-835.
550. Abreu S, Santos R, Moreira C, et al. Milk intake is inversely related to body mass index and body fat in girls. *Eur J Pediatr.* 2012;171(10):1467-1474.
551. Moore LL, Singer MR, Qureshi MM, Bradlee ML. Dairy intake and anthropometric measures of body fat among children and adolescents in NHANES. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(6):702-710.
552. Bradlee ML, Singer MR, Qureshi MM, Moore LL. Food group intake and central obesity among children and adolescents in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Public Health Nutr.* 2010;13(6):797-805.

553. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Jimenez-Pavon D, et al. Is dairy consumption associated with low cardiovascular disease risk in European adolescents? Results from the HELENA Study. *Pediatr Obes*. 2014;9(5):401-410.
554. Moreno LA, Bel-Serrat S, Santaliestra-Pasias A, Bueno G. Dairy products, yogurt consumption, and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Nutr Rev*. 2015;73 Suppl 1:8-14.
555. Fumeron F, Lamri A, Abi Khalil C, et al. Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2011;34(4):813-817.
556. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *Jama*. 2002;287(16):2081-2089.
557. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):907s-912s.
558. High-salt intake induced visceral adipose tissue hypoxia and its association with circulating monocyte subsets in humans - Zhou - 2014 - Obesity - Wiley Online Library. 2019.
559. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(8):511-527.
560. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6):1369-1379.
561. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):1029-1035.
562. Gubbels JS, van Assema P, Kremers SP. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Dietary Patterns among Children. *Curr Nutr Rep*. 2013;2(2):105-112.
563. Ambrosini GL, Emmett PM, Northstone K, Howe LD, Tilling K, Jebb SA. Identification of a dietary pattern prospectively associated with increased adiposity during childhood and adolescence. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(10):1299-1305.
564. Pala V, Lissner L, Hebestreit A, et al. Dietary patterns and longitudinal change in body mass in European children: a follow-up study on the IDEFICS multicenter cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(10):1042-1049.
565. WHO/FAO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. In.
566. Ambrosini GL. Childhood dietary patterns and later obesity: a review of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2014;73(1):137-146.
567. Moreira P, Santos S, Padrao P, et al. Food patterns according to sociodemographics, physical activity, sleeping and obesity in Portuguese children. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(3):1121-1138.
568. Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Ribas L, Serra-Majem L. Sociodemographic and lifestyle determinants of food patterns in Spanish children and adolescents: the enKid study. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57 Suppl 1:S40-44.
569. Northstone K, Emmett PM. Are dietary patterns stable throughout early and mid-childhood? A birth cohort study. *Br J Nutr*. 2008;100(5):1069-1076.
570. Shin KO, Oh SY, Park HS. Empirically derived major dietary patterns and their associations with overweight in Korean preschool children. *Br J Nutr*. 2007;98(2):416-421.
571. Ritchie LD, Spector P, Stevens MJ, et al. Dietary patterns in adolescence are related to adiposity in young adulthood in black and white females. *J Nutr*. 2007;137(2):399-406.

572. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr.* 2008;138(2):364-370.
573. Pryer JA, Rogers S. Dietary patterns among a national sample of British children aged 1 1/2-4 1/2 years. *Public Health Nutr.* 2009;12(7):957-966.
574. Craig LC, McNeill G, Macdiarmid JI, Masson LF, Holmes BA. Dietary patterns of school-age children in Scotland: association with socio-economic indicators, physical activity and obesity. *Br J Nutr.* 2010;103(3):319-334.
575. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C. Determinants of childhood obesity: ANIBES study. *Nutr Hosp.* 2016;33(Suppl 4):339.
576. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama.* 2004;292(12):1440-1446.
577. Casas R, Sacanella E, Urpi-Sarda M, et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(6):e100084.
578. Jung S, Smith-Warner SA, Willett WC, et al. Healthy Dietary Patterns and Oxidative Stress as Measured by Fluorescent Oxidation Products in Nurses' Health Study. *Nutrients.* 2016;8(9).
579. Bawaked RA, Schroder H, Ribas-Barba L, et al. Association of diet quality with dietary inflammatory potential in youth. *Food Nutr Res.* 2017;61(1):1328961.
580. Puchau B, Ochoa MC, Zulet MA, Marti A, Martinez JA, Members G. Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(7):713-721.
581. Rendo-Urteaga T, Puchau B, Chueca M, et al. Total antioxidant capacity and oxidative stress after a 10-week dietary intervention program in obese children. *Eur J Pediatr.* 2014;173(5):609-616.
582. Marrodán Serrano MD. Técnicas analíticas en el estudio de la composición corporal: Antropometría frente a sistemas de bioimpedancia bipolar y tetrapolar. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria, ISSN 0211-6057, Vol 27, Nº 1, 2007, págs 11-19.* 2007.
583. Valtueña S, Arijia V, Salas J. Estado actual de los métodos de evaluación de la composición corporal: descripción, reproductibilidad, precisión, ámbitos de aplicación, seguridad, coste y perspectivas de futuro. 1996;106:624-635.
584. Behnke. The specific gravity of healthy men In. Vol 118: JAMA; 1942:495-498.
585. Parm AL, Saar M, Parna K, et al. Relationships between anthropometric, body composition and bone mineral parameters in 7-8-year-old rhythmic gymnasts compared with controls. *Coll Antropol.* 2011;35(3):739-745.
586. Park H, Park K, Kim MH, Kim GS, Chung S. Gender differences in relationship between fat-free mass index and fat mass index among Korean children using body composition chart. *Yonsei Med J.* 2011;52(6):948-952.
587. Biosca M, Rodriguez G, Ventura P, et al. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp.* 2011;26(5):971-976.
588. Martin AD, Ross WD, Drinkwater DT, Clarys JP. Prediction of body fat by skinfold caliper: assumptions and cadaver evidence. *Int J Obes.* 1985;9 Suppl 1:31-39.
589. Kaur M, Talwar I. Body composition and fat distribution among older Jat females: a rural-urban comparison. *Homo.* 2011;62(5):374-385.
590. Moschonis G, Chrousos GP, Lionis C, Mougios V, Manios Y. Association of total body and visceral fat mass with iron deficiency in preadolescents: the Healthy Growth Study. *Br J Nutr.* 2012;108(4):710-719.
591. Andersson DP, Lofgren P, Thorell A, Arner P, Hoffstedt J. Visceral fat cell lipolysis and cardiovascular risk factors in obesity. *Horm Metab Res.* 2011;43(11):809-815.

592. Heyward V. *Applied body composition assessment*. Illinois: Human kinetics; 1996.
593. Rodriguez G, Sarria A, Fleta J, Moreno LA, Bueno M. [Exploration of the nutritional status and body composition]. *An Esp Pediatr*. 1998;48(2):111-115.
594. Shaikh S, Mahalanabis D. Empirically derived new equations for calculating body fat percentage based on skinfold thickness and midarm circumference in preschool Indian children. *Am J Hum Biol*. 2004;16(3):278-288.
595. Gonzalez E, Aguilar M, Garcia C, Garcia P, Alvarez J, Padilla C. [Prevalence of nutritional overweight and obesity and hypertension as well as their relationship with anthropometric indicators in a population of students in Granada and its provinces]. *Nutr Hosp*. 2011;26(5):1004-1010.
596. Aguilar MJ, Gonzalez E, Sanchez J, et al. [The Guadix study of the effects of a Mediterranean-diet breakfast on the postprandial lipid parameters of overweight and obese pre-adolescents]. *Nutr Hosp*. 2010;25(6):1025-1033.
597. WHO. Programme of nutrition, family, and reproductive health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. In. *Report of a WHP consultation on obesity*. Geneva, 3/5 June 1997.: WHO; 1998.
598. Schwiebbe L, van Rest J, Verhagen E, Visser RW, Holthe JK, Hirasing RA. Childhood obesity in the Caribbean. *West Indian Med J*. 2011;60(4):442-445.
599. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-799.
600. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-1839.
601. Lohman T. *Advances in body composition assessment*. Champaign IL: Human Kinetic Publishers; 1992.
602. Briend A, Maire B, Fontaine O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr*. 2012;8(1):130-133.
603. Seidell JC, Oosterlee A, Thijssen MA, et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(1):7-13.
604. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann Med*. 1992;24(1):15-18.
605. Fox K, Peters D, Armstrong N, Sharpe P, Bell M. Abdominal fat deposition in 11-year-old children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(1):11-16.
606. Marcano M, Solano L, Pontiles M. [Hyperlipidemia and hyperglycemia prevalence in obese children: increased risk of cardiovascular disease?]. *Nutr Hosp*. 2006;21(4):474-483.
607. Faintuch J, Bortolotto LA, Marques PC, Faintuch JJ, Franca JI, Cecconello I. Systemic inflammation and carotid diameter in obese patients: pilot comparative study with flaxseed powder and cassava powder. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):208-213.
608. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*. 2007;116(25):2933-2943.
609. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(2):77-82.
610. Wardle J, Wrightson K, Gibson L. Body fat distribution in South Asian women and children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(3):267-271.

611. Bose K, Mascie-Taylor CG. Conicity index and waist-hip ratio and their relationship with total cholesterol and blood pressure in middle-aged European and migrant Pakistani men. *Ann Hum Biol.* 1998;25(1):11-16.
612. Milanese C, Piscitelli F, Lampis C, Zancanaro C. Anthropometry and body composition of female handball players according to competitive level or the playing position. *J Sports Sci.* 2011;29(12):1301-1309.
613. Gonzalez E. [Body composition: assessment and clinical value]. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(2):69-75.
614. Karalejic M, Jakovljevic S, Macura M. Anthropometric characteristics and technical skills of 12 and 14 year old basketball players. *J Sports Med Phys Fitness.* 2011;51(1):103-110.
615. Amaral TF, Restivo MT, Guerra RS, Marques E, Chousal MF, Mota J. Accuracy of a digital skinfold system for measuring skinfold thickness and estimating body fat. *Br J Nutr.* 2011;105(3):478-484.
616. Knechtle B, Knechtle P, Rosemann T. Upper body skinfold thickness is related to race performance in male Ironman triathletes. *Int J Sports Med.* 2011;32(1):20-27.
617. Sarria A, Garcia-Llop LA, Moreno LA, Fleta J, Morellon MP, Bueno M. Skinfold thickness measurements are better predictors of body fat percentage than body mass index in male Spanish children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(8):573-576.
618. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97.
619. Brook CG. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child.* 1971;46(246):182-184.
620. DeHoog S. Evaluación inicial del estado nutricional. In: *Nutrición y Dietoterapia de Krause.* 9ª ed. México: McGraw Hill Interamericana; 1998.
621. J A. Evaluación del estado nutricional. Capítulo 14. In: L SM, J M, eds. 2ª ed. Barcelona: Ed Masson; 2005.
622. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(2):175-181.
623. Nyboer J. Electrical Impedance Plethysmography, The Electrical Resistive Measure of the Blood Pulse Volume, Peripheral and Central Blood Flow, ed 2. In. Illinois: Charles C Thomas; 1959:243.
624. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-556.
625. Deurenberg P, van der Kooy K, Leenen R, Weststrate JA, Seidell JC. Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectrical impedance: a cross-validation study. *Int J Obes.* 1991;15(1):17-25.
626. TG L. Advances in body composition assessment. In: Champaign IL: Human Kinetic Publishers; 1992.
627. Norgan N. The assessment of the body composition of populations. In: TJ DPC, ed. *Body Composition Techniques in Health and Disease.* Cambridge: Cambridge University Press; 1995:195-221.
628. Mueller WH, Harrist RB, Doyle SR, Labarthe DR. Percentiles of body composition from bioelectrical impedance and body measurements in U.S. adolescents 8-17 years old: Project HeartBeat! *Am J Hum Biol.* 2004;16(2):135-150.
629. Pichard C, Kyle UG, Bracco D, Slosman DO, Morabia A, Schutz Y. Reference values of fat-free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. *Nutrition.* 2000;16(4):245-254.

630. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, et al. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: a new UK reference child. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1316-1326.
631. Plachta-Danielzik S, Gehrke MI, Kehden B, et al. Body fat percentiles for German children and adolescents. *Obes Facts*. 2012;5(1):77-90.
632. WHO. Health topics, Diet. WHO. <https://www.who.int/topics/diet/en/>. Publicado 2017. Último acceso: 25 Junio 2019.
633. Lucas B. Nutrición en la niñez. In: *Nutrición y Dietoterapia de Krause*. 9ª ed.: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
634. Martínez de Victoria E. Ingestas dietéticas de referencia. Objetivos nutricionales. Guías alimentarias. In: *Libro blanco de la nutrición en España*. Madrid: Fundación Española de la Nutrición; 2013:207-217.
635. Leis R. Nutrición del niño preescolar y escolar. In: Tojo R, Castro-Gago M, eds. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona: Ed. Doyma; 2000:411-436.
636. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Protein and Amino Acids (Macronutrients) Food and Nutrition Board (FNB). In: Institute of Medicine (IOM). National Academy Press; 2002.
637. Tojo R, Leis R. *Menús para comedores escolares de Galicia. Xerais e para necesidades nutricionais específicas*. Unidixital. Servizo de Edición Dixital da Universidade de Santiago de Compostela ed. Santiago de Compostela; 2008.
638. Salas J. *Principios generales de la nutrición humana*. Madrid: Aula Médica; 1998.
639. Simal A. *Balance energético. Cálculo de las necesidades energéticas*. Madrid 1999.
640. Moreiras O. La dieta atlántica gallega dentro del marco de la dieta mediterránea. In: Nutrición FEDl, ed. *Dieta atlántica, seguridad alimentaria, nutrición y mujer*. 2003:157-168.
641. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*. 2014;12:78.
642. Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Olive oil: its role in the diet. In: *Encyclopedia of food and health*. 2016.
643. Sawa S, Kafatos A. Vegetable oils: dietary importance. In: *Encyclopedia of food and health*. 2016:365-372.
644. Leis R, Calvo M, Gude F, Benítez A. *Platos y menús atlánticos. Proyecto INNGAL-AGROMARSALUD*. Santiago de Compostela 2014.
645. Burrows TL, Martin RJ, Collins CE. A systematic review of the validity of dietary assessment methods in children when compared with the method of doubly labeled water. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(10):1501-1510.
646. Klesges RC, Klesges LM, Brown G, Frank GC. Validation of the 24-hour dietary recall in preschool children. *J Am Diet Assoc*. 1987;87(10):1383-1385.
647. Basch CE, Shea S, Arliss R, et al. Validation of mothers' reports of dietary intake by four to seven year-old children. *Am J Public Health*. 1990;80(11):1314-1317.
648. Livingstone MB, Robson PJ, Wallace JM. Issues in dietary intake assessment of children and adolescents. *Br J Nutr*. 2004;92 Suppl 2:S213-222.
649. AESAN. La alimentación de tus niños y niñas. Nutrición saludable de la infancia a la adolescencia. In. Madrid: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
650. IOTF/EASO. Obesity in Europe. The case for action. In. London 2002.
651. Europea C. Libro blanco: Estrategia europea sobre problemas de salud relacionados con la alimentación, el sobrepeso y la obesidad. In: 2007.
652. Serra-Majem L, Ribas L, Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Saavedra P, Pena L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121(19):725-732.

653. Baranowski T, Sprague D, Baranowski JH, Harrison JA. Accuracy of maternal dietary recall for preschool children. *J Am Diet Assoc.* 1991;91(6):669-674.
654. Willet W. *Food Frequency Methods.* New York: Oxford University Press; 1990.
655. Subar A, Thompson F, Kipnis V, Midthune D, Hurwitz P, McNutt S. Comparative Validation of the Block, Willet and National Cancer Institute Food Frequency Questionnaires. The Eating at America's Table Study. 2001;154:1089-1099.
656. Beaton GH. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(1 Suppl):253s-261s.
657. Kushi LH. Gaps in epidemiologic research methods: design considerations for studies that use food-frequency questionnaires. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(1 Suppl):180s-184s.
658. Sempos CT, Liu K, Ernst ND. Food and nutrient exposures: what to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1330s-1338s.
659. Gorgojo L. *Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario.* 2ª ed. Barcelona: Ed. Masson; 2005.
660. Subar AF, Kipnis V, Troiano RP, et al. Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(1):1-13.
661. Kipnis V, Subar AF, Midthune D, et al. Structure of dietary measurement error: results of the OPEN biomarker study. *Am J Epidemiol.* 2003;158(1):14-21; discussion 22-16.
662. Buzzard IM, Faucett CL, Jeffery RW, et al. Monitoring dietary change in a low-fat diet intervention study: advantages of using 24-hour dietary recalls vs food records. *J Am Diet Assoc.* 1996;96(6):574-579.
663. Casey PH, Goolsby SL, Lensing SY, Perloff BP, Bogle ML. The use of telephone interview methodology to obtain 24-hour dietary recalls. *J Am Diet Assoc.* 1999;99(11):1406-1411.
664. Agricultural Research Service UDoA. What we eat in America, NHANES. In:2007.
665. Probst YC, Tapsell LC. Overview of computerized dietary assessment programs for research and practice in nutrition education. *J Nutr Educ Behav.* 2005;37(1):20-26.
666. Mennen LI, Bertrais S, Galan P, Arnault N, Potier de Couray G, Hercberg S. The use of computerised 24 h dietary recalls in the French SU.VI.MAX Study: number of recalls required. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(7):659-665.
667. Gersovitz M, Madden JP, Smiciklas-Wright H. Validity of the 24-hr. dietary recall and seven-day record for group comparisons. *J Am Diet Assoc.* 1978;73(1):48-55.
668. Gibson R. *Principles of Nutritional Assessment.* New York: Oxford University Press; 2005.
669. Rebro SM, Patterson RE, Kristal AR, Cheney CL. The effect of keeping food records on eating patterns. *J Am Diet Assoc.* 1998;98(10):1163-1165.
670. Vuckovic N, Ritenbaugh C, Taren DL, Tobar M. A qualitative study of participants' experiences with dietary assessment. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(9):1023-1028.
671. Burke B, Stuart H. A method of diet analysis: applications in research and pediatric practice. In:1938:493-503.
672. Burke B. The dietary history as a tool in research. 1947(23):1041-1046.
673. Sandstrom B. A framework for food-based dietary guidelines in the European Union. *Public Health Nutr.* 2001;4(2a):293-305.
674. Feskanich D, Rockett HR, Colditz GA. Modifying the Healthy Eating Index to assess diet quality in children and adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(9):1375-1383.
675. Manios Y, Kourlaba G, Kondaki K, et al. Diet quality of preschoolers in Greece based on the Healthy Eating Index: the GENESIS study. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(4):616-623.
676. Manios Y, Kourlaba G, Grammatikaki E, Androutsos O, Moschonis G, Roma-Giannikou E. Development of a diet-lifestyle quality index for young children and its relation to obesity: the Preschoolers Diet-Lifestyle Index. *Public Health Nutr.* 2010;13(12):2000-2009.

677. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
678. Moeller SM, Reedy J, Millen AE, et al. Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research an Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(7):1233-1239.
679. Bibiloni Mdel M, Martinez E, Lull R, Pons A, Tur JA. Western and Mediterranean dietary patterns among Balearic Islands' adolescents: socio-economic and lifestyle determinants. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):683-692.
680. Wirfalt E, Drake I, Wallstrom P. What do review papers conclude about food and dietary patterns? *Food Nutr Res.* 2013;57.
681. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(4):615-635.
682. Newby PK, Tucker KL. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev.* 2004;62(5):177-203.
683. Togo P, Osler M, Sorensen TI, Heitmann BL. Food intake patterns and body mass index in observational studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(12):1741-1751.
684. Fernandez-Alvira JM, Bammann K, Eiben G, et al. Prospective associations between dietary patterns and body composition changes in European children: the IDEFICS study. *Public Health Nutr.* 2017;20(18):3257-3265.
685. Barnard ND, Willett WC, Ding EL. The Misuse of Meta-analysis in Nutrition Research. *Jama.* 2017;318(15):1435-1436.
686. Stricker MD, Onland-Moret NC, Boer JM, et al. Dietary patterns derived from principal component- and k-means cluster analysis: long-term association with coronary heart disease and stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(3):250-256.
687. Brunner EJ, Mosdol A, Witte DR, et al. Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1414-1421.
688. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):1-2.
689. Martinez ME, Marshall JR, Sechrest L. Invited commentary: Factor analysis and the search for objectivity. *Am J Epidemiol.* 1998;148(1):17-19.
690. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nothlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2004;159(10):935-944.
691. Gonzalez-Gil EM, Tognon G, Lissner L, et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. *Eur J Nutr.* 2018;57(4):1397-1407.
692. Tucker KL. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(2):211-218.
693. Thorpe MG, Milte CM, Crawford D, McNaughton SA. A comparison of the dietary patterns derived by principal component analysis and cluster analysis in older Australians. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016;13:30.
694. Hodge A, Bassett J. What can we learn from dietary pattern analysis? *Public Health Nutr.* 2016;19(2):191-194.
695. Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 1:S67-72.
696. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):748-752.
697. Fundación Dieta Mediterránea. <http://dietamediterranea.com/fundacion>. Último acceso: 17 Febrero 2019.

698. Delgado R. La salud de nuestros escolares. Fortalezas y debilidades. In: Sanz FTPyPGCITP, ed. *Alimentación institucional y de ocio en el siglo XXI: entorno escolar*. Madrid: International Marketing & Communication (IMC); 2013:13-22.
699. Bernabeu-Mestre J. La dieta mediterránea desde la perspectiva histórica y cultural. In: Sanz ITP, ed. *¿Es posible la dieta mediterránea en el siglo XXI?* Madrid: International Marketing & Communication (IMC); 2011:19-26.
700. Silvestre D. Concepto y bases de la dieta mediterránea. In: Sanz ITP, ed. *¿Es posible la dieta mediterránea en el siglo XXI?*: International Marketing & Communication; 2011:29-36.
701. Tojo R, Leis R. La obesidad en la infancia y adolescencia. *Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad Estrategia NAOS, 2007, ISBN 84-9835-122-7, págs 69-112*. 2007.
702. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González J, L SM. Adherence to Mediterranean dietary pattern and weight gain in follow-up study: the SUN cohort. 2006;30:350-358.
703. Serra-Majem L, Ngo de la Cruz J, Trichopoulou A. Dieta Mediterránea. In: L. S-M, ed. *Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. 2 ed. Barcelona: Masson; 2005:642-656.
704. Diaz AA, Trave TD. [Quality of dietary habits (adherence to a mediterranean diet) in pupils of compulsory secondary education]. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(1):35-42.
705. Varela G, Moreiras-Varela O. Estado Nutritivo y Hábitos alimentarios de la Población de Galicia. In. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade e Seguridade Social; 1986.
706. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. In. Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2007.
707. García G. Requerimientos y necesidades nutricionales en la edad escolar. In: *Alimentación institucional y de ocio en el siglo XXI: entorno escolar*. Madrid: Ed Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara. Instituto Tomás Pascual Sanz y Universidad San Pablo CEI. Ed IMC: International Marketing & Communication, S.A.; 2013:23-37.
708. Duran-Tauleria E, Rona RJ, Chinn S. Factors associated with weight for height and skinfold thickness in British children. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(5):466-473.
709. Rodríguez-Santos E. Variables relacionadas con la alimentación y la nutrición In: Castillo R, Gómez-Candela C, eds. Barcelona: Ed. Elsevier-Masson; 2008:17-34.
710. Rodríguez-Santos F. Aprendizaje de hábitos alimentarios saludables en la infancia y en la adolescencia (I). Afrontar las dificultades a la hora de la comida. In: Vidriales R, ed. Barcelona: Ed Elsevier-Masson; 2008:67-74.
711. Leis R. *Comedores escolares y su influencia en la salud*. Madrid: Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez - Cuétara. Instituto Tomás Pascual Sanz. Edit IMC: International Marketing & Communication, S.A.; 2013.
712. Ballesteros J. AESAN y el documento de consenso sobre los comedores escolares. In. Madrid: Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara. Instituto Pascual Sanz. Edit IMC: International Marketing & Communication, S.A.; 2013:47-63.
713. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, et al. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. In: Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, et al., eds. *Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal)*. Madrid, Spain: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004.
714. UNESCO. International Standard Classification of Education (ISCED). 2011. Accessed 7 April 2017.

715. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(2):275-284.
716. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51(3):170-179.
717. Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, H. dR. *Protocolo internacional para la valoración antropométrica*. Universidad Católica de Murcia. Campus de los Jerónimos, 135. 30107, Guadalupe (Murcia), España.: Sociedad internacional para el avance de la cineantropometría; 2011.
718. Lohman T. Assessment of body composition in children. In. Vol 1: *Pediatr Exerc Sci*; 1989:19-30.
719. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60(5):709-723.
720. Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, et al. Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition*. 2003;19(6):481-486.
721. Moreno LA, Rodriguez G, Guillen J, Rabanaque MJ, Leon JF, Arino A. Anthropometric measurements in both sides of the body in the assessment of nutritional status in prepubertal children. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(12):1208-1215.
722. Sarria A. Exploración del estado nutricional. In: Rodriguez G, ed. Madrid: Ergón; 2007:27-42.
723. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(10):902-907.
724. TANITA Corporation. Body composition analyzer SC-331S instruction manual. https://www.tanita.com/es/.downloads/download/?file=855638157&fl=en_US. Publicado 2013. Último acceso 26 Octubre 2018.
725. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-2410.
726. Garcia-Rodriguez CE, Mesa MD, Olza J, et al. Does consumption of two portions of salmon per week enhance the antioxidant defense system in pregnant women? *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(12):1401-1406.
727. Drabkin DL. The standardization of hemoglobin measurement. *Am J Med Sci*. 1948;215(1):110.
728. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-126.
729. Pastor-Villaescusa B, Caballero-Villarraso J, Canete MD, et al. Evaluation of differential effects of metformin treatment in obese children according to pubertal stage and genetic variations: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):323.
730. Huybrechts I, Bornhorst C, Pala V, et al. Evaluation of the Children's Eating Habits Questionnaire used in the IDEFICS study by relating urinary calcium and potassium to milk consumption frequencies among European children. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35 Suppl 1:S69-78.
731. Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W, et al. Reproducibility of food consumption frequencies derived from the Children's Eating Habits Questionnaire used in the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35 Suppl 1:S61-68.
732. Fernandez-Alvira JM, Bornhorst C, Bammann K, et al. Prospective associations between socio-economic status and dietary patterns in European children: the Identification and Prevention of Dietary- and Lifestyle-induced Health Effects in Children and Infants (IDEFICS) Study. *Br J Nutr*. 2015;113(3):517-525.

733. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Pala V, et al. Relative validity of the Children's Eating Habits Questionnaire-food frequency section among young European children: the IDEFICS Study. *Public Health Nutr.* 2014;17(2):266-276.
734. Bornhorst C, Bel-Serrat S, Pigeot I, et al. Validity of 24-h recalls in (pre-)school aged children: comparison of proxy-reported energy intakes with measured energy expenditure. *Clin Nutr.* 2014;33(1):79-84.
735. Macro UO. Developing effective wording and format options for a children's nutrition behavior questionnaire for mothers of children in kindergarten In. *Report nº10.* Washington, DC: USDA2005.
736. USDA/ORC. Macro Report nº10. Developing effective wording and format options for a children's nutrition behavior questionnaire for mothers of children in kindergarten. In. Washington DC: USDA; 2005.
737. Graham JW. Missing data analysis: making it work in the real world. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:549-576.
738. Milligan C, Cooper M. Methodology review: clustering methods. 1987;11:329-354.
739. PA G. *Handbook of applied multivariate statistics and mathematical modeling* 1ed. San Diego, CA: Academic Press; 2000.
740. Martínez A, Soto A, Ramírez A, et al. Plan integral de obesidad infantil de Andalucía 2007-2012. 2006.
741. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(Suppl 1):S39-47.
742. Perez-Farinos N, Lopez-Sobaler AM, Dal Re MA, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int.* 2013;2013:163687.
743. Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(11):R1215-1267.
744. Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. *Nutrients.* 2018;10(1).
745. Arouca A, Michels N, Moreno LA, et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. *Eur J Nutr.* 2018;57(5):1747-1760.
746. Garcinuno AC, Lopez SA, Alonso IC, Garcia IP. [Social disparities in the prevalence of overweight and obesity in adolescents]. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(5):241-248.
747. Abreu S, Santos R, Moreira C, Santos PC, Mota J, Moreira P. Food consumption, physical activity and socio-economic status related to BMI, waist circumference and waist-to-height ratio in adolescents. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1834-1849.
748. Ortega Anta RM, Lopez-Solaber AM, Perez-Farinos N. Associated factors of obesity in Spanish representative samples. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:56-62.
749. Tojo R. La Obesidad en Niños y Adolescentes. Una Epidemia del Siglo XXI: Causas y consecuencias. Estrategias de Prevención e Intervención. In: Leis R, Pediatría CdNdIAEd, eds. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela - Novartis Medical Nutrition - Asociación Española de Pediatría; 2004.
750. Diaz A, Trave T. [Quality of dietary habits (adherence to a mediterranean diet) in pupils of compulsory secondary education]. *An Sist Sanit Navar.* 2010;33(1):35-42.
751. Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res.* 2006;47(8):1661-1667.
752. Borghese MM, Tremblay MS, Leduc G, et al. Television viewing and food intake during television viewing in normal-weight, overweight and obese 9- to 11-year-old Canadian children: a cross-sectional analysis. *J Nutr Sci.* 2015;4:e8.

753. Huybrechts I, Matthys C, Vereecken C, et al. Food intakes by preschool children in Flanders compared with dietary guidelines. *Int J Environ Res Public Health*. 2008;5(4):243-257.
754. Samuelson G. Dietary habits and nutritional status in adolescents over Europe. An overview of current studies in the Nordic countries. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 1:S21-28.
755. Rasmussen M, Krolner R, Klepp KI, et al. Determinants of fruit and vegetable consumption among children and adolescents: a review of the literature. Part I: Quantitative studies. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2006;3:22.
756. Diethelm K, Jankovic N, Moreno LA, et al. Food intake of European adolescents in the light of different food-based dietary guidelines: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr*. 2012;15(3):386-398.
757. De Cosmi V, Scaglioni S, Agostoni C. Early Taste Experiences and Later Food Choices. *Nutrients*. 2017;9(2).
758. Bogl LH, Silventoinen K, Hebestreit A, et al. Familial Resemblance in Dietary Intakes of Children, Adolescents, and Parents: Does Dietary Quality Play a Role? *Nutrients*. 2017;9(8).
759. Castells Cuixart M, Capdevila Prim C, Girbau Sola T, Rodriguez Caba C. [Study on feeding behavior in school children aged 11-13 years from Barcelona]. *Nutr Hosp*. 2006;21(4):517-532.
760. Varela-Moreiras G, Requejo A, Ortega R, et al. *Libro blanco de la Nutrición en España*. Lesinguer; 2013.
761. Consultation WFE. Joint WHO/FAO Expert Consultation: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. In. Geneva: WHO; 2003.
762. Rudolf MC, Sahota P, Barth JH, Walker J. Increasing prevalence of obesity in primary school children: cohort study. *Bmj*. 2001;322(7294):1094-1095.
763. Hesketh K, Crawford D, Salmon J, Jackson M, Campbell K. Associations between family circumstance and weight status of Australian children. *Int J Pediatr Obes*. 2007;2(2):86-96.
764. Beghin L, Dauchet L, De Vriendt T, et al. Influence of parental socio-economic status on diet quality of European adolescents: results from the HELENA study. *Br J Nutr*. 2014;111(7):1303-1312.
765. Juliusson PB, Eide GE, Roelants M, Waaler PE, Hauspie R, Bjerknes R. Overweight and obesity in Norwegian children: prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):900-905.
766. Aguila Q, Ramon MA, Matesanz S, et al. Assessment study of the nutritional status, eating habits and physical activity of the schooled population of Centelles, Hostalet de Balenya and Sant Marti de Centelles (ALIN 2014 Study). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(3):138-145.
767. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr HN, Dietz WH. Validity of reported energy intake in obese and nonobese adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(3):421-425.
768. Fernandez-Alvira JM, De Bourdeaudhuij I, Singh AS, et al. Clustering of energy balance-related behaviors and parental education in European children: the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013;10:5.
769. Brug J, Lien N, Klepp KI, van Lenthe FJ. Exploring overweight, obesity and their behavioural correlates among children and adolescents: results from the Health-promotion through Obesity Prevention across Europe project. *Public Health Nutr*. 2010;13(10a):1676-1679.
770. Pate RR, O'Neill JR, Liese AD, et al. Factors associated with development of excessive fatness in children and adolescents: a review of prospective studies. *Obes Rev*. 2013;14(8):645-658.

771. Pronk NP, Anderson LH, Crain AL, et al. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors. Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. *Am J Prev Med.* 2004;27(2 Suppl):25-33.
772. Boone-Heinonen J, Gordon-Larsen P, Adair LS. Obesogenic clusters: multidimensional adolescent obesity-related behaviors in the U.S. *Ann Behav Med.* 2008;36(3):217-230.
773. Samaniego-Vaesken ML, Partearroyo T, Ruiz E, et al. The Influence of Place of Residence, Gender and Age Influence on Food Group Choices in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2018;10(4).
774. Moreno LA, Rodriguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(3):336-341.
775. Munoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and Pubertal Disorders. *Endocr Dev.* 2016;29:153-173.
776. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(10).
777. Villamor E, Jansen EC. Nutritional Determinants of the Timing of Puberty. *Annu Rev Public Health.* 2016;37:33-46.
778. Gaskins AJ, Pereira A, Quintiliano D, et al. Dairy intake in relation to breast and pubertal development in Chilean girls. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(5):1166-1175.
779. Pitynski D, Flynn FW, Skinner DC. Does salt have a permissive role in the induction of puberty? *Med Hypotheses.* 2015;85(4):463-467.
780. Smith AD, Fildes A, Cooke L, et al. Genetic and environmental influences on food preferences in adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):446-453.
781. Loth KA, MacLehose RF, Larson N, Berge JM, Neumark-Sztainer D. Food availability, modeling and restriction: How are these different aspects of the family eating environment related to adolescent dietary intake? *Appetite.* 2016;96:80-86.
782. Taillie LS, Afeiche MC, Eldridge AL, Popkin BM. The contribution of at-home and away-from-home food to dietary intake among 2-13-year-old Mexican children. *Public Health Nutr.* 2017;20(14):2559-2568.
783. Castells Cuixart M, Capdevila Prim C, Girbau Sola T, Rodriguez Caba C. Study on feeding behavior in school children aged 11-13 years from Barcelona. *Nutr Hosp.* 2006;21(4):517-532.
784. Vagstrand K. Sex differences among Swedish adolescents in mother-child relationships in the intake of different food groups. *Br J Nutr.* 2010;103(8):1205-1211.
785. Xie X, Wu H, Lee T, et al. Gender differences in home environments related to childhood obesity in Nanchang, China. *Child Obes.* 2014;10(5):416-423.
786. Huon G, Lim J. The emergence of dieting among female adolescents: age, body mass index, and seasonal effects. *Int J Eat Disord.* 2000;28(2):221-225.
787. Pudel V WJ. Fragebogen zum essverhalten (FEV): handanweisung. In. Göttingen: Hogrefe: Verlag für Pshychologie; 1989.
788. Sichert-Hellert W, Beghin L, De Henauw S, et al. Nutritional knowledge in European adolescents: results from the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Public Health Nutr.* 2011;14(12):2083-2091.
789. Ardelit-Gattinger E, Ring-Dimitriou S, Hofmann J, Paulmichl K, Zsoldos F, Weghuber D. Gender differences of psychological, nutritional, and physical fitness variables influencing obesity/overweight in Austrian children and adolescents. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(3-4):111-116.
790. Epstein LH, Paluch RA, Raynor HA. Sex differences in obese children and siblings in family-based obesity treatment. *Obes Res.* 2001;9(12):746-753.
791. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2001;2(9):777-780.

792. Garcia Cuartero B, Garcia Lacalle C, Jimenez Lobo C, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):481-490.
793. Cantero I, Abete I, Babio N, et al. Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1736-1743.
794. Arouca AB, Santaliesra-Pasias AM, Moreno LA, et al. Diet as a moderator in the association of sedentary behaviors with inflammatory biomarkers among adolescents in the HELENA study. *Eur J Nutr*. 2018.
795. Kell KP, Cardel MI, Bohan Brown MM, Fernandez JR. Added sugars in the diet are positively associated with diastolic blood pressure and triglycerides in children. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):46-52.
796. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(6).
797. Carraro JC, Hermsdorff HH, Mansego ML, et al. Higher Fruit Intake Is Related to TNF-alpha Hypomethylation and Better Glucose Tolerance in Healthy Subjects. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(2-4):95-105.
798. Obuchowicz A, Kniazewska M, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K, Gonciarz-Majda A. Concentrations of tumour necrosis factor-alpha and its soluble receptors in the serum of teenagers with atherosclerosis risk factors: obesity or obesity combined with hypertension. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(11-12):1209-1212.
799. Ostrow V, Wu S, Aguilar A, Bonner R, Jr., Suarez E, De Luca F. Association between oxidative stress and masked hypertension in a multi-ethnic population of obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2011;158(4):628-633.e621.
800. Sanchez-Encinales V, Cozar-Castellano I, Garcia-Ocana A, Perdomo G. Targeted delivery of HGF to the skeletal muscle improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):795-805.
801. Bastarrachea R, López-Alvarenga J, Bolado-García V, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie A. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Méd Méx*. 2007;143(6):505-512.
802. Rivera P, Martos-Moreno GA, Barrios V, et al. A novel approach to childhood obesity: circulating chemokines and growth factors as biomarkers of insulin resistance. *Pediatr Obes*. 2019;14(3):e12473.
803. Smith AD, Emmett PM, Newby PK, Northstone K. Dietary patterns obtained through principal components analysis: the effect of input variable quantification. *Br J Nutr*. 2013;109(10):1881-1891.
804. Van Cauwenberghe E, Maes L, Spittaels H, et al. Effectiveness of school-based interventions in Europe to promote healthy nutrition in children and adolescents: systematic review of published and 'grey' literature. *Br J Nutr*. 2010;103(6):781-797.
805. Lien AS, Cho YH, Tsai JL. [Effectiveness evaluation of healthy lifestyle interventions in childhood obesity prevention: a systematic review]. *Hu Li Za Zhi*. 2013;60(4):33-42.
806. Lien N, Haerens L, te Velde SJ, et al. Exploring subgroup effects by socioeconomic position of three effective school-based dietary interventions: the European TEENAGE project. *Int J Public Health*. 2014;59(3):493-502.
807. Teng AM, Jones AC, Mizdrak A, Signal L, Genc M, Wilson N. Impact of sugar-sweetened beverage taxes on purchases and dietary intake: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019.
808. Hillier-Brown FC, Bambra CL, Cairns JM, Kasim A, Moore HJ, Summerbell CD. A systematic review of the effectiveness of individual, community and societal level interventions at reducing socioeconomic inequalities in obesity amongst children. *BMC Public Health*. 2014;14:834.

ANEXOS

Anexos de cumplimiento de normativas éticas

Hojas de información a los participantes (casos y controles)

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PADRE/MADRE O TUTOR LEGAL

Nombre y apellidos (padre/ madre o tutor legal):

.....

Nombre y apellidos del niño/a:

.....

El doctor..... propone que su hijo/a participe en el proyecto de investigación “ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS”, que tiene como objetivo valorar la prevalencia de complicaciones cardiometabólicas en una muestra de niños/as con sobrepeso-obesidad y niños/as no-obesos y las posibles bases genéticas implicadas. En el estudio participa el Hospital Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

La población de estudio estará formada por niños/as con sobrepeso-obesidad con edades comprendidas entre 5 y 16 años y un grupo control voluntario del mismo rango de edad.

Si usted está conforme, se le pedirá que conteste un cuestionario para padres sobre el estilo de vida, la nutrición y la salud de su hijo/a. Nos gustaría también pedirle su aprobación para realizar a su hijo/a un examen físico realizado por profesionales de la salud cualificados. Adicionalmente, le pediremos su aprobación para tomar muestras biológicas de su hijo/a. Las muestras biológicas incluyen una muestra de orina, una muestra de sangre para la medición de algunos de importantes parámetros clínicos como glucosa, lípidos séricos y hormonas, todos ellos relacionados con el balance energético. Se aprovechará la misma extracción de sangre para separar una muestra que sirva para estudios genéticos. El mismo día de los análisis, se le medirá su composición corporal mediante métodos no invasivos y se le colocará un acelerómetro que llevará durante cuatro días con el objeto de estimar el gasto energético relacionado con el grado de actividad física.

Algunos de los parámetros clínicos más importantes serán medidos inmediatamente después de la toma de muestras, y por tanto se dispondrá de la información en el mismo momento. Nos gustaría obtener su permiso para conservar las muestras biológicas sobrantes después del final de este estudio. Esto nos permitiría realizar futuros análisis acerca de la relación entre los factores genéticos y las patologías en cuestión.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/04 sobre ensayos clínicos).

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL NIÑO/A O ADOLESCENTE (caso o control)

Nombre y apellidos del niño/a participante:

.....

El doctor..... te propone para que participes en el proyecto de investigación " ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS" que tiene como objetivo valorar la proporción de niños/as que tienen anomalías cardiometabólicas y sus posibles bases genéticas. Para realizar este estudio se compararán grupos de niños/as con obesidad y niños/as no obesos. En el estudio participa el Hospital Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

La población de estudio estará formada por niños/as con obesidad con edades comprendidas entre 5 y 16 años y controles voluntarios del mismo rango de edad. Las muestras biológicas incluyen una muestra de orina, una muestra de sangre para la medición de algunos de los más importantes parámetros clínicos como glucosa, lípidos séricos y hormonas relacionadas con el balance energético. Se aprovechará la misma extracción de sangre para separar una muestra que sirva para estudios genéticos. El mismo día de los análisis, se te medirá tu composición corporal y se te colocará un acelerómetro que llevarás durante cuatro días con el objetivo de estimar el gasto energético relacionado con el grado de actividad física.

Algunos de los parámetros clínicos más importantes serán medidos inmediatamente después de la toma de muestras, y por tanto obtendrás la información durante tu visita al lugar de exploración. Nos gustaría obtener tu permiso para conservar las muestras biológicas sobrantes después del final de este estudio. Esto nos permitiría realizar futuros análisis acerca de la relación entre los factores genéticos y las patologías en cuestión.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/04 sobre ensayos clínicos).

Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PADRE/MADRE O TUTOR LEGAL

Proyecto: "ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS"

Yo (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

- ✓ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ✓ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ✓ He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.

Comprendo que mi hijo/a puede retirarse del estudio:

- ✓ Cuando quiera.
- ✓ Sin tener que dar explicaciones.
- ✓ Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe en el estudio: "ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS".

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al sujeto mencionado

Firma del padre/madre o tutor legal del niño/a:

Firma del investigador/a:

Fecha: __/__/__

Fecha: __/__/__

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL NIÑO/A (cuando sea igual o mayor de 12 años)

Proyecto: "ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS"

Yo (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

- ✓ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ✓ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ✓ He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio "ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS, BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS OBESOS"

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al sujeto mencionado

Firma del niño/a participante:

Firma del investigador/a:

Fecha: __/__/__

Fecha: __/__/__

Cuaderno de recogida de datos

Versión 4.0 de 3 de Mayo de 2012

2

DATOS DEMOGRÁFICOS

> Fecha de nacimiento / /
Día Mes Año

> Edad: años meses

> Sexo:

1 Hombre

2 Mujer

> Indique la etnia del padre/madre:

Étnia del padre:

1 Caucásico/Blanco

2 Afro americano/Negro

3 Árabe

4 Asiático/Oriental

99 Otros.....Especificar.....

Étnia de la madre:

1 Caucásico/Blanco

2 Afro americano/Negro

3 Árabe

4 Asiático/Oriental

99 Otros.....Especificar.....

Si la respuesta no es 1 y 1, excluir.

CLASE SOCIAL

Indique el nivel de estudios del padre/madre del niño/a:

¿Qué estudios ha realizado el padre del niño/a?

- 1 Sin estudios
- 2 No sabe leer o escribir
- 3 Estudios de 1º Grado (Estudios primarios, EGB hasta 5º)
- 4 Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
- 5 Estudios de 2º grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría Industrial, COU)
- 6 Estudios de 3º grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
- 7 Estudios de 3º grado, segundo y tercer ciclo (Ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Master)
- 8 NS/NC

¿Qué estudios ha realizado la madre del niño/a?

- 1 Sin estudios
- 2 No sabe leer o escribir
- 3 Estudios de 1º Grado (Estudios primarios, EGB hasta 5º)
- 4 Estudios de 2º Grado, primer ciclo (Graduado escolar, EGB hasta 8º, Bachiller elemental)
- 5 Estudios de 2º grado, segundo ciclo (Bachiller Superior, FP, BUP, Aprendizaje y Maestría Industrial, COU)
- 6 Estudios de 3º grado, primer ciclo (Perito, Ingeniero técnico, Escuelas Universitarias, Magisterio)
- 7 Estudios de 3º grado, segundo y tercer ciclo (Ingeniero superior, Licenciado, Doctorado, Master)
- 8 NS/NC

<p>Está el padre del niño trabajando en la actualidad:</p> <p><input type="checkbox"/> 0 No</p> <p><input type="checkbox"/> 1 SI</p> <p><input type="checkbox"/> 98 NS/NC</p> <p>Si la respuesta fué no, ¿Por qué motivo?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Jubilado</p> <p><input type="checkbox"/> 2 En paro, con subsidio</p> <p><input type="checkbox"/> 3 En paro, sin subsidio</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Estudiando</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Invalidez</p> <p><input type="checkbox"/> 98 NS/NC</p> <p><input type="checkbox"/> 99 Otros.....Especificar.....</p>	<p>Está la madre del niño trabajando en la actualidad:</p> <p><input type="checkbox"/> 0 No</p> <p><input type="checkbox"/> 1 SI</p> <p><input type="checkbox"/> 98 NS/NC</p> <p>Si la respuesta fué no, ¿Por qué motivo?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Jubilado</p> <p><input type="checkbox"/> 2 En paro, con subsidio</p> <p><input type="checkbox"/> 3 En paro, sin subsidio</p> <p><input type="checkbox"/> 4 Estudiando</p> <p><input type="checkbox"/> 5 Invalidez</p> <p><input type="checkbox"/> 98 NS/NC</p> <p><input type="checkbox"/> 99 Otros. Especificar.....</p>
---	--

> Asignación del padre a un subgrupo de ocupación (3 dígitos) según el CNO-1994 (ver Anexo A)

> Asignación de la madre a un subgrupo de ocupación (3 dígitos) según el CNO-1994 (ver Anexo A)

- Estado civil de los padres

- 0 Casados
- 1 Separados
- 2 Divorciados
- 3 Viudo/a
- 4 Pareja de hecho

-¿Quien pasa la mayor parte del tiempo con el niño?

- 0 Madre
- 1 Padre
- 2 Ambos
- 3 Otros (abuelos, tíos...)

ANTECEDENTES FAMILIARES DEL PADRE/MADRE

	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
¿Ha presentado el padre/madre del niño hipertensión (presión alta)?	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC
<hr/>	
	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño obesidad?	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC
<hr/>	
	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC
<hr/>	
	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
¿Ha presentado o presentan el padre/madre del niño infarto de miocardio?	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC

	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> ss NS/NC

	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> ss NS/NC

	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 El padre
	<input type="checkbox"/> 2 La madre
	<input type="checkbox"/> 3 El padre y la madre
	<input type="checkbox"/> ss NS/NC

¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño problemas vasculares cerebrales?

¿Ha presentado el padre/madre del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?

¿Ha presentado o presenta el padre/madre del niño triglicéridos elevados?

- ¿Han presentado los abuelos del niño hipertensión (presión alta)?
- 0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos
 3 NS/NC
-

ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS ABUELOS MATERNOS

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño obesidad?
- 0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos o más
 3 NS/NC
-

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?
- 0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos o más
 3 NS/NC
-

- ¿Han presentado o presentan los abuelos del niño infarto de miocardio?
- 0 Ninguno
 1 Uno
 2 Dos o más
 3 NS/NC
-

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño problemas vasculares cerebrales?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 Uno <input type="checkbox"/> 2 Dos o más <input type="checkbox"/> 99 NS/NC
¿Ha presentado alguno de los abuelos del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 Uno <input type="checkbox"/> 2 Dos o más <input type="checkbox"/> 99 NS/NC
¿Han presentado o presentan los abuelos del niño triglicéridos elevados?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 Uno <input type="checkbox"/> 2 Dos o más <input type="checkbox"/> 99 NS/NC

ANTECEDENTES FAMILIARES DE LOS ABUELOS PATERNOS

¿Han presentado los abuelos del niño hipertensión (presión alta)?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 Uno <input type="checkbox"/> 2 Dos <input type="checkbox"/> 99 NS/NC
¿Han presentado o presentan los abuelos del niño obesidad?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno <input type="checkbox"/> 1 Uno <input type="checkbox"/> 2 Dos o más <input type="checkbox"/> 99 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño diabetes del adulto (azúcar en la sangre)?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 Uno
	<input type="checkbox"/> 2 Dos o más
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño infarto de miocardio?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 Uno
	<input type="checkbox"/> 2 Dos o más
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño problemas vasculares cerebrales?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 Uno
	<input type="checkbox"/> 2 Dos o más
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC

¿Ha presentado alguno de los abuelos del niño hipercolesterolemia (colesterol alto)?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 Uno
	<input type="checkbox"/> 2 Dos o más
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC

¿Han presentado o presentan los abuelos del niño triglicéridos elevados?	<input type="checkbox"/> 0 Ninguno
	<input type="checkbox"/> 1 Uno
	<input type="checkbox"/> 2 Dos o más
	<input type="checkbox"/> 99 NS/NC

Datos antropométrico (referidos) del padrePeso . kgTalla cm**Datos antropométricos (referidos) de la madre**Peso . kgTalla cm

> Ganancia ponderal durante el embarazo: kg

> Diabetes gestacional:

 0 No 1 SI

> Hipertensión durante el embarazo

 0 No 1 SI

> Tratamiento diabetes gestacional:

 0 Dieta 1 Insulina 2 Ambos 3 Otros

> Hábitos tóxicos durante el embarazo:

 0 No 1 Tabaco 2 Alcohol 3 Tabaco más alcohol 4 Drogas

> Toxi-Infecciones:

 0 No 1 SI. Especificar:

> Tipo de parto:

 0 Espontáneo 1 Cesárea 2 Forceps 3 Ventosa> Edad gestacional: semanas> Peso al nacimiento: g> Longitud al nacimiento: , cm> Perímetro de cráneo al nacimiento: , cm (Opcional)

> En niñas, presencia de menarquia

 0 No 1 SI 99 NS/NCSI ha tenido la menarquia, ¿a qué edad? Años

Meses.

> Enfermedades anteriores:

 0 No 1 SI Especificar.....

TRATAMIENTO CONCOMITANTE				
DIABETES		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/> 1	Dieta			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 2	Habitos de vida			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 3	Hipoglucemiantes orales			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 4	Insulina			□□/□□□□
HTA (antihipertensivos)		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/> 5	Alfa bloqueantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 6	Diuréticos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 7	Beta bloqueantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 8	IECA			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 9	ARA-II			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 10	Calcioantagonistas			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 11	Simpaticolíticos			□□/□□□□
OTROS TRATAMIENTOS		Principio Activo	Dosis	Fecha inicio
<input type="checkbox"/> 12	AINEs			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 13	Ansiofíticos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 14	Antidepresivos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 15	Antibióticos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 16	Antifúngicos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 17	Anticoagulantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 18	Antiarrítmicos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 19	Digitálicos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 20	Hipolipemiantes			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 21	Antulcerosos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 22	Antiácidos			□□/□□□□
<input type="checkbox"/> 23	Antiretrovirales			□□/□□□□

<input type="checkbox"/> 24	Broncodilatadores			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 25	Corticoides			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 26	Tratamiento hormonal			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 99	Otros: Especificar.....			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

➤ Historia alimentaria del primer año de vida :

- Lactancia materna exclusiva:

0 No

1 SI

- Duración: meses

- Lactancia artificial:

0 No

1 SI

- Inicio: meses

- Duración: meses

- Marca:

- Lactancia mixta:

0 No

1 SI

- Inicio artificial: meses

- Duración: meses

- Marca:

➤ Alimentación complementaria:

- Inicio alimentación complementaria: meses
- Inicio de cereales: meses
- Inicio de frutas: meses
- Inicio de verdura: meses
- Inicio de carne: meses
- Inicio de pescado: meses
- Inicio de huevo: meses
- Inicio de yogur: meses
- Inicio de legumbres: meses
- Inicio de fiambres: meses
- Inicio de zumos: meses

- Inicio de bebidas azucaradas y o carbonatadas: meses
- Inicio de snacks salados: meses
- Inicio de snacks dulces: meses
- Inicio leche entera: meses

NOTAS DEL INVESTIGADOR

Comentarios: curso de la entrevista, interrupciones significativas, comentarios que ayuden al entrevistador a recordar esta entrevista, etc.

.....

.....

.....

.....

Por favor puntúe el grado de fiabilidad de las respuestas del participante:

Nada fiable



- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Muy fiable

EXPLORACION FISICA

Medidas antropométricas del niño/a participante

Antropometría	Medida 1	Medida 2	Medida 3
Peso (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Talla (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Perímetro cintura (cm)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
IMC (kg/m ²)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa libre de grasa (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa libre de grasa (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa grasa (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Masa grasa (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Agua corporal (kg)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Agua corporal (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
M. Basal (kcal)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>

Estadio Tanner:

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Signos clínicos

Signos	No	SI
Acné	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Hipertricosis	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Acantosis nigricans	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Estrias	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Adipomastia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Pseudo hipogonadismo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Tensión arterial

	Medida 1	Medida 2
Frecuencia cardíaca (lat/min)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tensión diastólica (mmhg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tensión sistólica (mmhg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Auscultación cardio-pulmonar

.....

.....

Exploración abdominal

.....

.....

Otros hallazgos llamativos en la exploración física

.....

.....
Problemas con respecto a la exploración

Antropometría.....
.....
.....

Tensión arterial.....
.....
.....

OTRAS EXPLORACIONES

Edad ósea: años meses (Opcional)

Ecografía hepática: (Opcional)

Otras (especificar)
.....
.....
.....
.....

PREGUNTAS PREVIAS A LA EXTRACCION VENOSA

➤ ¿Ha sufrido el niño algún accidente grave, intervención quirúrgica o enfermedad aguda importante en los últimos 3 meses

- No
- Sí Posponer
- Sí NS/NC

> ¿Ha presentado el niño alguna enfermedad leve (como catarro con fiebre, diarrea, vómitos etc.) o ha tomado AINEs en la última semana?

- 0 No
- 1 Si *Posponer*
- 99 NS/NC

> ¿A qué hora ha comido o bebido el niño por última vez (excepto agua)?

Horas minutos

> Horas de ayuno (si menos de 8/10 horas, posponer)

¿Ha realizado el niño algún ejercicio físico intenso en las últimas 24 horas?

- 0 No
- 1 Si
- 99 NS/NC

Si la respuesta a las dos primeras preguntas es afirmativa o si el ayuno ha sido menor de 8/10 horas, se pospondrá la extracción venosa para otro día, pero se seguirá con la exploración.

Fecha de la extracción / /

Extracción realizada

- 0 No. Indicar razón.....
- 1 Si

Problemas:

Con la extracción.....

.....

Con el procesamiento de la muestra (hemólisis...)

.....
.....

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA

1. ¿En que vas al colegio?

- Caminando.
- Transporte público.
- Transporte particular.

2.- Si tu respuesta fue caminando, ¿Cuánto tiempo te lleva llegar al colegio?

- mins.

3.- ¿Cuántas horas a la semana realizas de educación física durante el horario escolar?

- Ninguna
- 1 hora a la semana
- 2 horas a la semana
- 3 horas a la semana

Si realizas algún deporte más de una hora, especificar cual:

.....
.....

4.- ¿Cuánto tiempo al día/semana dedicas a las siguientes actividades, ya sea en el colegio o en casa?

.....
.....

	Colegio				Casa			
	Día	Semana	Fin de semana	NS/NC	Día	Semana	Fin de semana	NS/NC
Actividades que no requieren actividad física (lectura, TV, sentado/caminar poco)	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se
Caminar bastante, sin esfuerzos vigorosos (jardinería, pescar, pasar en bici...)	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se
Caminar bastante, con esfuerzos vigorosos (correr, esquiar, tenis, bailar, juegos de pelota)	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se
Esfuerzos vigorosos y de mucha actividad	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/> mins	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se
Actividades en el hogar	-	-	-	<input type="text"/> se	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> días <input type="text"/>	<input type="text"/> mins	<input type="text"/> se

						mins		
Actividad física en familia	-	-	-	<input type="checkbox"/> ss	<input type="checkbox"/> dias	<input type="checkbox"/> dias	<input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> ss
					<input type="checkbox"/> mins	<input type="checkbox"/> mins		
						<input type="checkbox"/> mins		

5. ¿Es miembro su hijo/a de algún club deportivo?

- SI
 No

¿Cuánto tiempo pasa al día haciendo ejercicio en el club deportivo?

min/día min/semana días/semana

¿Qué tipo de deporte practica su hijo/a en el club deportivo?

Por favor, marque la opción que corresponda.

- fútbol
 natación
 tenis
 gimnasia rítmica
 Otra. Por favor, especificar:

CUESTIONARIO DE SEDENTARISMO Y PATRONES DE CONSUMO

Cuestionarios sobre comportamientos sedentario

6. ¿Cuánto tiempo suele ver su hijo/a la televisión/video/DVD por día?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₉₉
Sábado/domingo	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₉₉

7. ¿Cuánto tiempo suele usar su hijo/a el ordenador (Internet, videojuegos..)?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₉₉
Sábado/domingo	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₉₉

8. ¿Cuánto tiempo suele usar su hijo la consola al día?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₉₉
Sábado/domingo	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₉₉

9. ¿Cuánto tiempo suele usar el móvil al día?

	<i>Nada en absoluto</i>	<i>Menos de 30 min. por día</i>	<i>Menos de 1 hora por día</i>	<i>Aprox. 1-2 horas por día</i>	<i>Aprox. 2-3 horas por día</i>	<i>Más de tres horas por día</i>	<i>NS/NC</i>
Entre semana	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₂₀
Sábado/domingo	<input type="radio"/> O ₁	<input type="radio"/> O ₂	<input type="radio"/> O ₃	<input type="radio"/> O ₄	<input type="radio"/> O ₅	<input type="radio"/> O ₆	<input type="radio"/> O ₂₀

10. ¿Cuáles de los siguientes aparatos tiene su hijo/a en su habitación? ¿y en el hogar?

Por favor, marque todas las opciones que correspondan

<input type="radio"/> O ₁ habitación	<input type="radio"/> O ₂ hogar
---	--

- | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Televisor | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Ordenador | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Conexión a Internet | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Video/DVD | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Equipo musical | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Consola de videojuegos | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Móvil | <input type="radio"/> O ₁ | <input type="radio"/> O ₂ |
| <input type="radio"/> Ninguno de ellos | | |

11. ¿Cuándo suele ver su hijo/a la televisión?

Por favor, marque todas las opciones que correspondan.

 ₁ No la ve ₁ Pronto por la mañana (6-9 a.m.) **SI** ₁ **NO** ₂ ₂ Por la mañana (9-12 a.m.) **SI** ₁ **NO** ₂ ₃ Al mediodía (12-3 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂ ₄ Después de comer (3-6 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂ ₅ Por la tarde (6-9 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂ ₆ Por la noche (9-12 p.m.) **SI** ₁ **NO** ₂ ₉₉ NS/NC**12. ¿Con quién suele ver su hijo/a la televisión?**

Por favor, marque la situación más habitual.

 ₁ Solo ₂ Con sus padres/tutores ₃ Con sus hermanos/as ₄ Con sus amigos/as ₅ Apenas ve la televisión..**13. ¿Comes enfrente del TV?:** ₁ Nunca ₂ Casi nunca ₃ Casi siempre ₄ Siempre**14. ¿Cuántas horas sueles dormir a diario durante la semana?** horas**15. ¿Cuántas horas sueles dormir los días de fin de semana?** horas

16. ¿Cuántas horas al día dedicas a hacer los deberes o tareas escolares fuera del horario del colegio?

- 1 Ninguna
- 2 Media hora al día
- 3 1 hora al día
- 4 2 horas al día
- 5 Mas de 3 horas
- 98 NS/NC

Cuestionarios sobre patrones de consumo

Juegas videojuegos	Navegas en Internet	Ves la TV
--------------------	---------------------	-----------

17. ¿Qué comes y con qué frecuencia lo haces mientras?

	Nunca	A veces	Todos los días	Varias veces al día	Siempre	NS/NC	Nunca	A veces	Todos los días	Varias veces al día	Siempre	NS/NC	Nunca	A veces	Todos los días	Varias veces al día	Siempre	NS/NC
	1	2	3	4	5	98	1	2	3	4	5	98	1	2	3	4	5	98
Snack salado (patatas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bollería	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bocadillo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutos secos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chucherías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO

En el último mes, ¿con qué frecuencia ha consumido su hijo/a los siguientes alimentos y bebidas?

Indicar en cada uno de los alimentos con qué frecuencia lo consume, eligiendo una de las 9 casillas que aparecen a la derecha. Si consumé 2 veces al día ese alimento poner una cruz dentro de la casilla 2-3 AL DÍA.

Por favor, límitese a las cuatro últimas semanas y excluya las comidas del colegio o guardería

LACTEOS		Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO
			1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Leche	Sin azúcar <input type="checkbox"/> 1										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Semidesnatada <input type="checkbox"/> 3 Entera	
	Con azúcar <input type="checkbox"/> 2										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Semidesnatada <input type="checkbox"/> 3 Entera	
Yogurt	Natural o kéfir sin azúcar <input type="checkbox"/> 1										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Entera	
	Yogur azucarado <input type="checkbox"/> 2										<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Entera	

	Bebidas lácteas fermentadas (actimel, LCR, etc)														<input type="checkbox"/> 1 Desnatada <input type="checkbox"/> 2 Entera
Queso															<input type="checkbox"/> 1 Fresco
															<input type="checkbox"/> 2 Curado/semicurado
															<input type="checkbox"/> 3 Untar (ej. Philadelphia)
															<input type="checkbox"/> 4 Queso rallado
Nata															
Batidos lácteos															
HUEVO, CARNES Y PESCADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	Al mes <input type="checkbox"/> 9	NS/ NC <input type="checkbox"/> 99	TIPO				
Huevo														<input type="checkbox"/> 1 Frito/ revuelto/ tortilla	
														<input type="checkbox"/> 2 Duro/ escalfado	
Pollo/pavo														<input type="checkbox"/> 1 Fresco cocinado	
														<input type="checkbox"/> 2 Frita	
Came de ternera o vaca														<input type="checkbox"/> 1 Fresca cocinada	
														<input type="checkbox"/> 2 Frita	
Came de cerdo														<input type="checkbox"/> 1 Fresca cocinada	
														<input type="checkbox"/> 2 Frita	
Came de cordero															

Versión 4.0 de 3 de Mayo de 2012

42

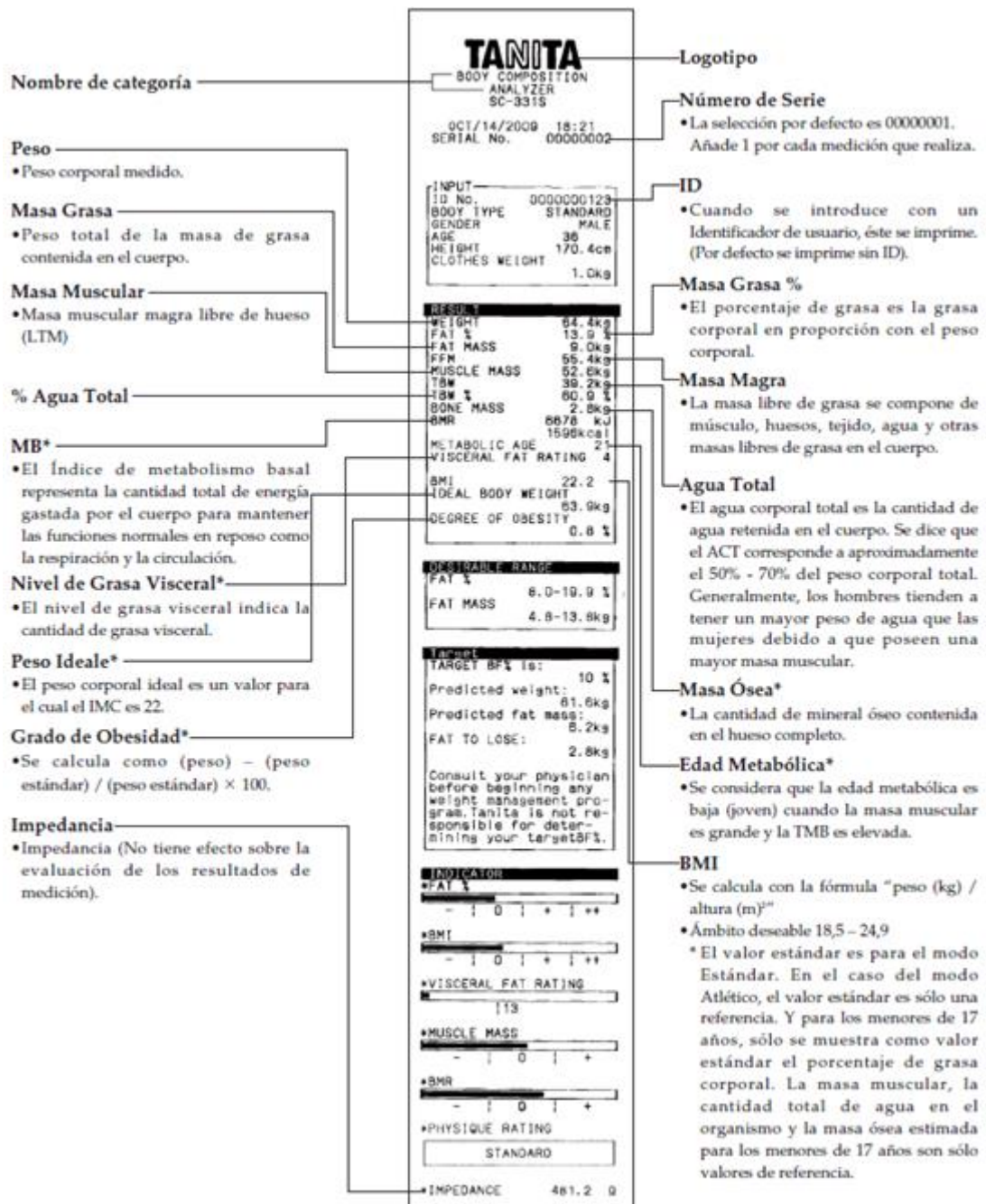
Zumos de frutas naturales											
LEGUMBRES	Nunca o casi nunca	Veces al día				A la semana			Ai mes	NS/NC	TIPO
	<input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Lentejas											
Garbanzos											
Alubias (pintas, blancas, negras)											
AZÚCARES	Nunca o casi nunca	Veces al día				A la semana			Ai mes	NS/NC	TIPO
	<input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Azúcar añadido											
Miel											
Membrillo											
Mermeladas, confituras											
Colacao, nesquik, chocolate											
Nocilla o crema de avellanas											
CEREALES, PASTA, ARROZ	Nunca o casi nunca	Veces al día				A la semana			Ai mes	NS/NC	TIPO
	<input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9		
Pan											<input type="checkbox"/> 1 Pan blanco
											<input type="checkbox"/> 2 Biscottes
Pan Integral											<input type="checkbox"/> 1 Pan Integral
											<input type="checkbox"/> 2 Biscottes

Pan de molde												<input type="checkbox"/> 1 Blanco	
												<input type="checkbox"/> 2 Integral	
Galletas sin azúcar, Integrales, de cereales...													
Cereales de desayuno												<input type="checkbox"/> 1Azucarados, muesli azucarado, chocolateados (corn flakes, crispies, etc	
												<input type="checkbox"/> 2No azucarados, muesli natural, copos de avena	
												<input type="checkbox"/> 3 Barritas de cereales	
Pasta, fideos												<input type="checkbox"/> 1 Normal	
												<input type="checkbox"/> 2 Integral	
Arroz												<input type="checkbox"/> 1 Normal	
												<input type="checkbox"/> 2 Integral	
Pizza como plato principal													
SNACKS, APERITIVOS DULCES	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/ NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO		
	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9					
Tortas o bollos, pasteles (ej. tarta de manzana, crepes, palmeras de hojaldre, etc)													
Chocolate, barras de chocolate (Mars, Lion, Kit Kat, etc)													
Galletas, Pasteles envasados, tartas (ej. donuts, bollycao, cañas de chocolate, etc)													
Caramelos, chucherías, gominolas, etc.													

Helados, polos, sorbetes de fruta (ej. magnum, callppo, etc)													
SNACKS, APERITIVOS SALADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9	NS/ NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO		
Frutos secos y semillas (pipas, cacahuetes,...)													
Patatas fritas, aperitivos de maíz, palomitas de maíz,(cheetos, gusanitos..)													
ACEITES Y GRASAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9	NS/ NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO		
Mantequilla													
Margarina													
Aceite de oliva													
Aceite de girasol													
Mahonesa y derivados de la mahonesa (ej. salsa rosa, tártara,etc)													
Ketchup													
BEBIDAS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9	NS/ NC <input type="checkbox"/> 98	TIPO		
Agua											<input type="checkbox"/> 1 Natural		
											<input type="checkbox"/> 2 Sabor añadido		

													(naranja,melocotón,etc)
Bebidas azucaradas: refrescos, té embotellado, etc													
Bebidas light o bebidas refrescantes sin azúcar (ej.coca cola light, coca cola zero, etc)													
Bebidas deportivas, energéticas (aquarius [®] , isostar [®] , etc)													
Zumos envasados de frutas (naranja, manzana, piña, etc)													
Café													
Té													
Infusiones													
ALIMENTOS PRECOCINADOS	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/ NC	TIPO		
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 98			
Alimentos precocinados (croquetas, empanadillas, lasañas, barritas de pescado, San Jacobo, etc)													
Pizza													
Hamburguesa													
Productos sustitutos de la carne y productos de soja	Nunca o casi nunca <input type="checkbox"/> 1	Veces al día				A la semana			Al mes	NS/ NC	TIPO		
		1 <input type="checkbox"/> 2	2-3 <input type="checkbox"/> 3	4-6 <input type="checkbox"/> 4	+6 <input type="checkbox"/> 5	1 <input type="checkbox"/> 6	2-4 <input type="checkbox"/> 7	5-6 <input type="checkbox"/> 8	1-3 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 98			
Tofu, tempé, leche de soja, yogures de soja, etc													

1. Datos del analizador de bioimpedancia (Tanita® SC331S) ⁷²⁴



CURRÍCULUM VITAE

MIRIAM LATORRE MILLÁN

FORMACIÓN ACADÉMICA

- **Experto universitario en Gestión de I+D+i en la Empresa.** Universidad de Zaragoza 2017.
- **Máster universitario de Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y del desarrollo.** Universidad de Zaragoza. 2013.
- **Máster en terapéutica homeopática y con plantas medicinales para profesionales de la salud.** Universidad Nacional de Educación a distancia (UNED). 2012.
- **Licenciado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.** Universidad País Vasco. 2004.
- **Diplomado en Nutrición Humana y Dietética.** Universidad País Vasco. 2002.
- **Técnico Auxiliar Sanitario, Rama Clínica.** I.E.S. Ciudad Jardín. Vitoria. 2002.

EXPERIENCIA PROFESIONAL

Investigación:

Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) – I.A.C.S. / I.I.S., 12/2016 – actualidad:

Investigador de proyectos, para el “Estudio de casos y controles negativos para la evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal frente a la hospitalización de casos de infección respiratoria aguda grave (IRAG) confirmada de gripe, en mayores de 64 años en España”, proyecto “I-MOVE+, hospital network” P-ID 634446. H2020 Coordinado por el ISCIII y EPICONCEPT.

• **Publicaciones (5):**

- Kissling E, Rose A, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Pozo F, Trebbien R, Mazagatos C, Whittaker H, Valenciano M, European IVE Group. Interim 2018/19 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2018 to January 2019. *Euro surveill* 2019;24(8).
- Rondy M, Kissling E, Emborg HD, Gherasim A, Pebody R, Trebbien R, Pozo F, Larrauri A, McMenemy J, Valenciano M, I-MOVE/I-MOVE+ group. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro surveill*. 2018 Mar, 23(9).
- Rondy M, Launay O, Castilla J, Costanzo S, Puig-Barberà J, Gefenaite F, Larrauri A, Rizzo C, Pitigoi D, Syrjänen RK, Machado A, Filipović SK, Hováth JK, Paradowska-Stankiewicz I, Marbus S, INHOVE/I-MOVE+ working group, Alain Moren. Repeated seasonal influenza vaccination among elderly in Europe: Effects on laboratory confirmed hospitalized influenza. *Vaccine*. 2017 Aug 3;35(34):4298-4306.
- Rondy M, Gherasim A, Casado I, Launay O, Rizzo C, Pitigoi D, Mickiene A, Marbus SD, Machado A, Syrjänen RK, Pem-Novose I, Horváth JK, Larrauri A, Castilla J, Vanhems P, Alfonsi V, Elvanciuc AE, Kuliese M, van Gageldonk-Lafeber, Gómez V, Ikonen N, Lovric Z, Ferenczi A, I-MOVE+ hospital working group, Alain Moren. Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalized influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. *Euro Surveill*. 2017 Oct, 24(8).
- Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicenter case control studies at primary care and hospital levels in Europe. *Euro Surveill* 2017 Feb 16; 22(7).

• **Participación en congresos:**

Comunicaciones orales:

- Latorre-Millán M, Milagro AM, Martínez-Sapiña A, Martínez NF, Hernández MP, Gracia Y, Pina S, Rezusta A. ¿Es necesaria una mayor vacunación antigripal en pacientes mayores de 64 años con patologías crónicas? (C001/19) XV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencial. XVII Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Teruel, Junio 2019.

- Latorre-Millán M, Milagro AM, Millán MI, Martínez NF, Hernández MP, Gracia Y, Pina S, Rezusta A. Mejorando los programas de prevención del cáncer de cérvix: prevalencia del VPH en el área del Hospital Miguel Servet. (C002/19) XV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencial. XVII Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Teruel, Junio 2019.

- Milagro AM, Latorre-Millán M, López E, Egido MP, Martínez NF, Hernández MP, Soteras R, Rezusta A. Análisis del protocolo diagnóstico de malaria tras la incorporación de la biología molecular en el área del HUMS (C156/19). XV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencial. XVII Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Teruel, Junio 2019.

- Milagro AM, Moreno M, Egido MP, Roc L, Martínez NF, Hernández MP, Soteras R, Latorre-Millán M. ¿Hay que incluir en el protocolo diagnóstico de malaria a los pacientes asintomáticos procedentes de áreas endémicas? (C157/19). XV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencial. XVII Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Teruel, Junio 2019.

- Gherasim A, Pozo F, García M, Latorre-Millán M, Martínez-Sapiña A, Oribe M, Muñoz N, Cilla G, Larrauri A, y el grupo de trabajo IMOVE+. "Efecto de la vacunación previa y de la variación genética viral sobre la vacuna antigripal 2016-17". XXXVI Reunión Científica de la SEE y XIII Congreso de la APE. Lisboa, septiembre, 2018.

- Milagro AM, Sahagún J, Martínez NF, Latorre-Millán M, Hernández MP, Palacios Y, Rezusta A, Morilla E. Experiencia del Servicio de Microbiología del HUMS durante los años 2016/2017. Optimización de recursos y diagnóstico del virus del papiloma. XIV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencia. XVI Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Calatayud, Junio 2018.

- Milagro AM, Roc L, Sahagún J, Martínez NF, Hernández MP, Latorre-Milán M, Rezusta R. ¿Cuándo solicitar PCR virus Zika? Gestión de la demanda y resultados del Servicio de Microbiología del HUMS durante los años 2016/2017. XIV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencia. XVI Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Calatayud, Junio 2018.

- Milagro AM, Sahagún J, Morilla E, Hernández MP, Valero A, Martínez NF, García Y, Viñuelas J, Latorre-Millán M. Análisis incidencias preanalíticas de las muestras procedentes de Atención Primaria en Microbiología del HUMS. XIV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencia. XVI Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Calatayud, Junio 2018.

- Milagro AM, Fernández M, Martínez NF, Latorre M, Hernández MP, Martínez A, Gracia Y, Pina S. Detección del virus Zika por Biología Molecular (PCR-RT): evaluación del kit Viasure Zika®. XIV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencia. XVI Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud. Calatayud, Junio 2018.a

- Gherasim A, Pozo F, García M, Latorre-Millán M, Omeñaca M, Oribe M, Muñoz N, Cilla G, Larrauri A, y el grupo de trabajo VEVA. Efectividad de la vacuna antigripal frente a gripe leve y grave en una temporada AH3, España, 2016-17. XXXV Reunión Científica de la SEE. Barcelona, 2017.

Pósters:

- Latorre-Millán M, Milagro AM, Rezusta A, Martínez-Sapiña A, Millán MI, Ortega D, Martínez NF, Hernández MP, Gracia Y, Pina S, Mazagatos C, Gherasim AM, Larrauri A. Vacunación antigripal en pacientes mayores de 64 años con patología crónica, hospitalizados con gripe. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2019.
- Latorre-Millán M, Milagro AM, Rezusta A, Martínez-Sapiña A, Millán MI, Ortega D, Martínez NF, Hernández MP, Gracia Y, Pina S, Mazagatos C, Gherasim AM, Larrauri A. Presencia de patologías crónicas en mayores de 64 años, con gripe y con infección respiratoria aguda grave, HUMS 2016-2018. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2019.
- Latorre-Millán M, Milagro AM, Millán MI, Martínez-Sapiña A, Fernández M, Martínez NF, Hernández MP, Gracia Y, Guerrero V, García Y, Rezusta A. Distribución por edad del VRS y gripe en el HUMS 2017-2019. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2019.
- Latorre-Millán M, Milagro AM, Martínez-Sapiña A, Sahagún J, Ortega D, Martínez NF, Hernández MP, Gracia Y, Pina S, Rezusta A. Prevalencia del VPH en las mujeres de Aragón. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, Mayo 2019.
- Milagro A, Latorre-Millán M, Egido P, Torres L, Fernández M, López E, Martínez NF, Hernández MP, Valenzuela P, Otal E, Rezusta A. Malaria submicroscópica en el Área de Salud del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS). XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2019.
- Milagro A, Latorre-Millán M, Egido P, Fernández M, López E, Betrán A, Martínez NF, Hernández MP, Valero A, Soriano AC, Rezusta A. Análisis de la incorporación de técnicas de biología molecular para el diagnóstico de malaria en el Área de Salud del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS). XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2019.
- Martínez Cameo NF, Hernández García MP, Gracia Grataloup, Y, Valenzuela Capapey P, Soriano Navarro AC, Latorre-Millán M, Milagro Beamonte AM. Virus del papiloma humano en Aragón. XXXII Congreso de la Asociación Española Técnicos de Laboratorio. A Coruña, 2019.
- Martínez Cameo NF, Hernández García MP, Gracia Grataloup, Y, Guerrero Blanco AP, Trasobares Gracia MP, Otal Sauras E, Valero Bernal A, Egido Lizan MP, Latorre-Millán M, Milagro Beamonte AM. Utilidad de técnicas de biología molecular para la detección de plasmodium. XXXII Congreso de la Asociación Española Técnicos de Laboratorio. A Coruña, 2019.
- Martínez Cameo NF, Hernández García MP, Gracia Grataloup, Y, Alexandre Alegre M, Calvo Martín SM, García Gonzalez MY, Fernández Larios BA, Egido Lizan MP, Latorre-Millán M, Milagro Beamonte AM. Importancia en la detección de la malaria submicroscópica. XXXII Congreso de la Asociación Española Técnicos de Laboratorio. A Coruña, 2019.
- Martínez Cameo NF, Hernández García MP, Gracia Grataloup, Y, Pina Echevarría SE, Guerrero Hormiga V, Latorre-Millán M, Martínez-Sapiña AM, Milagro Beamonte AM. Incidencia de virus respiratorio sincitial y gripe en adultos, temporadas 2017/18/19. XXXII Congreso de la Asociación Española Técnicos de Laboratorio. A Coruña, 2019.

- Gherasim AM, Pozo F, Larrauri A, on behalf of cycVEVA and IMOVE+ working groups. Previous vaccination and viral genetic variation effects over the 2016-17 influenza vaccine in Spain. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE). Malta, Noviembre, 2018.
- Milagro AM, Morilla E, Martínez-Sapiña A, Fernández M, Martínez NF, Hernández MP, Latorre-Millán M, García Y, Núñez R, Rezusta A. Papiloma de alto riesgo en el área de salud del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Estudio de 2 años. XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, Mayo 2018.
- Milagro AM, Fernández M, Viñuelas J, Viñuelas J, García-Lechuz JM, Valero A, Morilla E, Calvo SM, Palacios Y, Martínez NF, Hernández MP, Latorre-Millán M, Rodrigo C, Rezusta A. Incidencias pre-analíticas durante el año 2017 en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza acreditado según la Norma UNE EN ISO 15189. XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, Mayo 2018.
- Milagro AM, Fernández M, Morilla E, Martínez-Sapiña A, Martínez NF, Hernández MP, Latorre-Millán M, Roc L, Núñez R, Rezusta A. Análisis y gestión de solicitudes con determinación de PCR para Zika en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante los años 2016-2017. XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, Mayo 2018.
- Hernández MP, Martínez NF, Milagro AM, Gracia Y, Pina S, Latorre-Millán M, Rezusta A. Evaluación del kit de PCR Tiempo Real Viasure Zika. XXXI Congreso de la Asociación Española Técnicos de Laboratorio. Pamplona, Mayo 2018.

Grupo G.E.N.U.D. - H.C.U. Lozano Blesa - Unizar - I.A.C.S. / I.I.S., 6/2012-actualidad

Técnico de apoyo a la investigación y posterior colaboración como doctorando para:

- “Ensayo clínico sobre los efectos de la metformina en la obesidad pediátrica: efectos en la masa corporal, perfil de biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, e impacto en factores relacionados con el síndrome metabólico”. Caiber, EC10-227.
- “Asociación entre variantes genéticas, biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y riesgo cardiovascular en niños obesos”. Estudio GENOBX. Proyecto FIS 111/1425.

• Participación en congresos:

- Latorre-Millán M, Rupérez AI, Santaliestra-Pasías A, Gil-Campos M, Leis R, Aguilera CM; Moreno LA, Bueno G. Clústeres dietéticos en relación con biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial en la obesidad infantil. XIX Congreso de la SEINAP. Madrid, octubre 2019. (Comunicación oral, beca Ballabriga, aceptada).
- Latorre-Millán M, Herráiz G, Rupérez AI, Gil-Campos M, Leis R, Aguilera CM; Moreno LA, Bueno G. Obesidad y clusters dietéticos en niños y adolescentes españoles. XVII Congreso de la SEINAP. Madrid, octubre 2017. (Comunicación oral, beca Ballabriga).
- Herráiz G, Latorre-Millán M, Samper MP, Leis R, Aguilera C, Gil-Campos M, Rupérez AI, Bueno G. Descenso inadecuado de presión arterial y riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos. XVII Congreso de la SEINAP. Madrid, octubre 2017. (Comunicación oral).

- Pastor-Villaescusa B, Caballero-Villarraso J, Cañete M, Latorre-Millán M, Vázquez-Cobela R, Hoyos R, Maldonado J, Bueno G, Leis R, Fil A, Cañete R, Aguilera C. La metformina mejora parámetros de sensibilidad a la insulina en niños obesos prepúberes. XXII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición. Galicia, noviembre de 2016. (Póster)

- Pastor-Villaescusa B, Caballero-Villarraso J, Cañete MD, Latorre-Millán M, Vázquez-Cobela R, Hoyos R, Maldonado J, Bueno G, Leis R, Gil A, Cañete R, Aguilera CM. La metformina mejora parámetros de inflamación y estrés oxidativo en niños obesos prepúberes. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), Córdoba, abril 2016. *Seleccionada para premio a la mejor comunicación oral.

- Pastor MB, Cañete MD, Latorre-Millán M, Vázquez-Cobela R, Rangel-Huerta OD, Caballero J, Moreno L, Maldonado J, Bueno G, Leis R, Cañete R, Aguilera CM. El tratamiento con metformina en niños obesos disminuye parámetros de inflamación. III Congreso de la Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD), Sevilla, marzo 2015. *Premio a la mejor comunicación oral.

- Pastor MB, Cañete MD, Hoyos R, Latorre-Millán M, Vázquez-Cobela R, Rangel-Huerta OD, Bueno G, Leis R, Gil A, Cañete R, Aguilera CM. Metformin in the treatment of obese children shows differential response according to pubertal stage. XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (SECF), Granada, septiembre 2014.

- Herráiz G, Samper P, Arqued M, González P, Bueno G, Garagorri JM, Latorre-Millán M, Leis R, Aguilera C. Obesidad infanto-juvenil y alteraciones en la monitorización ambulatoria de presión arterial. XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Sevilla. Mayo 2014.

- Arqued M, Herráiz G, Samper P, Latorre-Millán M, González P, Bueno G. Hipertensión arterial y alteraciones de la estructura cardíaca en niños obesos y no obesos. XI Congreso de la Sociedad Riojana de HTA y Riesgo Vascular. Ezcaray. Mayo 2014.

• Publicaciones:

- Latorre-Millán M, Ruperez AI, Santaliestra-Pasías AM, Leis R, Gil-Campos M, Gil A, Moreno LA, Bueno G. Dietary clusters and obesity indicators in Spanish children and adolescents. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2019. (Enviada).

- Anguita-Ruiz A, Pastor-Villaescusa B, Leis R, Bueno G, Hoyos R, Vázquez-Cobela R, Latorre-Millán M, Cañete MD, Caballero-Villarraso J, Gil A, Cañete R, Aguilera CM. Common variants in 22 genes regulate response to metformin intervention in children with obesity: A pharmacogenetic study of a Randomized Controlled Trial. *JClin Med*, 2019. (Aceptada).

- Latorre-Millán M, Herráiz, Rupérez AI, Gil-Campos M, Leis R, Aguilera CM; Moreno LA, Bueno G. "Obesidad y clusters dietéticos en niños y adolescentes españoles". *Rev. Esp. Pediatría Clínica e Investigación*, 73, 276-277. Julio 2017.

- Herráiz G, Latorre-Milán M, Samper P, Leis R, Aguilera MC, Gil-Campos M, Rupérez AI, Bueno G. Descenso inadecuado de presión arterial y riesgo metabólico en niños y adolescentes obesos. *Rev. Esp. Pediatría Clínica e Investigación*, 73, 270-272. Julio 2017.

- Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J, Hoyos R, Latorre-Millán M, Vázquez-Cobela R, Plaza-Díaz J, Maldonado J, Bueno G⁹, Leis R, Gil A, Cañete R, Aguilera CM. Metformin

for Obesity in Prepubertal and Pubertal Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2017; 140(1): e20164285. Doi: 10.1542/peds.2008-1536

- Pastor-Villaescusa B, Caballero-Villarraso J, Cañete M, Latorre-Millán M, Vázquez-Cobela R, Hoyos R, Maldonado J, Bueno G, Leis R, Gil A, Cañete R, Aguilera C. "La metformina mejora parámetros de sensibilidad a la insulina en niños obesos prepúberes". *Nutr Hosp*, 2016;33 (Sup.7), 32-33.

Hospital San Jorge (Huesca) - I.A.C.S., 8/2015 – 4/2017:

Técnico de apoyo a la investigación, en la Unidad de investigación del Hospital San Jorge, para la realización, coordinación y gestión de proyectos de investigación biomédica del sector sanitario de Huesca, incluidos los ensayos clínicos (estudios internacionales, nacionales, y regionales). Secretaria de la Comisión de Investigación, y de la Comisión de Innovación. Estudios con mayor implicación:

- "Long term clear skin maintenance treatment optimization in biologic-naive patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A randomized, multicenter, blinded assessment, comparative, 52 weeks study to evaluate efficacy based on PASI 90, safety and tolerability of secukinumab 300 mg s.c.". OPTIMISE. CAIN457A3302. EC internacional

- "A randomized, multi-center cross-over study to evaluate patient preference, and health care professional (HCP) satisfaction with subcutaneous (SC) administration of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer (EBC)" PREFHER. MO 22982. EC internacional

- "Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial". ISRCTN19652633. EC internacional.

- "Hallazgos histopatológicos tras una salpingo-oforectomía bilateral profiláctica en mujeres asintomáticas portadoras de mutación patogénica en el gen BRCA. Estudio español multicéntrico". STIC.

- "Condicionantes de la desestabilización física y psicosocial en mayores. Modelos predictivos de fragilidad en ancianos que residen en la comunidad". PSICOTARD. (PFIS - ISCI). Estudio multicéntrico regional.

Universidad del País Vasco (U.P.V.):

Campaña educativa Salud@ la vida. Obra Social Caja Vital, 9/2002 - 3/2005:

- Congresos (1): Pérez L, Ramos P, Liberal S, Latorre-Millán M. Comunicación: "Educación nutricional sobre hábitos alimentarios en adolescentes vascos". VII Congreso internacional sobre investigación en la Didáctica de las Ciencias (Granada, 09/2005).

- Publicaciones (2):

- Ramos P, Pérez L, Liberal S, Latorre-Millán M. "¿Qué saben los padres sobre los hábitos alimentarios de sus hijos adolescentes?" (*Rev. de Psicodidáctica*, 16-17. 82-97. 2005);

- Ramos P, Pérez L, Liberal S, Latorre-Millán M. "La imagen corporal en relación con los TCA en adolescentes vascos de 12 a 18 años" (*Rev. Psicodidáctica*, 15-16, 65-73. 2003).

- Comunicaciones orales (3):

- Latorre-Millán M. "¿Qué saben los padres sobre los hábitos alimentarios de sus hijos adolescentes?" U.P.V. XI Jornadas de Psicodidáctica. Bilbao, 11/2004.

- Latorre-Millán M. "Estudio sobre la imagen corporal en adolescentes alaveses de 12 a 18 años en relación con los TCA" U.P.V. X Jornadas de Psicodidáctica. Vitoria, 11/2003.

- Latorre-Millán M. "Valoración de los hábitos alimentarios en adolescentes alaveses" U.P.V. X Jornadas de Psicodidáctica. Vitoria, 11/2003.

Dpto. Fisiología, 10/2004-3/2005:

- “Efectos de la administración crónica de fluoxetina sobre la expresión prosencefálica regional del receptor opioide mu en la rata Zucker obesa”. Manejo de animales de experimentación, tinciones inmunohistológicas, microtomía, microscopía óptica y análisis de imagen computerizado.
- Búsqueda bibliográfica y elaboración de diversas solicitudes de financiación para proyectos de investigación: “Efectos del lúpulo contenido en la cerveza sobre los mecanismos neuroquímicos reguladores del apetito”, “Implicación del sistema cannabinoide cerebral en el mecanismo analgésico de la lactoferrina”, “Cepas de interés tecnológico para la producción de aromas en queso de oveja”.

Área de Nutrición, 4/2002-5/2002

Colaboración en el proyecto de investigación “Análisis de la composición corporal y percepción de la propia imagen en la población universitaria del País Vasco” (UPV 00154.310-E 13972/2001).

Docencia:

• **Ómica (Antonio Díaz-Maroto Pérez). 3-2017 – actualidad:**

Colaboración en diversos cursos, conferencias, talleres y otras actividades formativas (para laboratorios biomédicos, clubs deportivos, y servicios médicos de empresa).

• **IACS, junio 2017:**

Impartición del Seminario “Nutrición ¿por qué es importante?”.

• **Miriam Latorre Millán (dietista-nutricionista autónoma). 4-2014 – 1/2017:**

Colaboración en diversos cursos y actividades (desarrollo e impartición), como dietista-nutricionista autónoma, para diferentes entidades. Diversos temas y duración (ejemplos):

- **Formacciona**. Profesora de las asignaturas de “fisiopatología aplicada a la dietética”, y “microbiología e higiene alimentaria” del **CFGS Dietética**; “fundamentos biológicos y bases del acondicionamiento físico” del **CFGS Animación de actividades físicas y deportivas**. 2016.

- **Comarca del Bajo cinca / L’Espigol / Verde Vida / Tu naturaleza aquí / Particulares**: Formación de Manipulador de alimentos. Talleres cocina vegetariana y cosmética eco-natural. 2014 – 2016.

- **Ómica** (Centro sanitario): Conferencia “Alimentación en la prevención y tratamiento de lesiones deportivas”. 2016.

- **L’Espigol - Elena Salleras** (Centro de terapias): Nutrición y dietética para terapeutas. 2016.

- **Instituto Aragonés de la Juventud – Red de Albergues Juveniles (IAJ - REAJ)** - Residencias universitarias del Gobierno de Aragón: Charlas / Formación dietética para comensales. 2015.

- **Universidad de Zaragoza**: Ponencia dentro de la Semana Cultural: “Nutrición y dietética en la sociedad: hábitos saludables”. 2015.

- **Comarca Ribera Alta del Ebro**: Impartición del curso teórico-práctico (9h) “Plantas medicinales, aromaterapia, y cosmética natural”. 2015.

- **Asociación de Vecinos San Braulio**: Charlas (3): “Alimentación y salud”, “Alimentación y enfermedad”, “Plantas medicinales”. 2014 - 2015.

- **Colegio Profesional de Dietistas y Nutricionistas de Aragón:** Ponencia dentro del 1er taller de emprendedores: "Salidas Profesionales para los D-N: Consulta Privada." 2014.

- **Centro de Estudios Rocío Gregorio (Illueca – Jarque):** Impartición del curso teórico-práctico (15h) "Transformación de productos agrícolas". 2014.

- **Asociación Galline y pollet:** Conferencia, dentro de las II Jornadas de educación infantil: "La nutrición hasta los 3 años". 2014.

• **Gobierno de Aragón – Universidad de Zaragoza. 2012 – 2013:**

Ponente en las Jornadas de Orientación Universitaria de Calatayud, durante 2 cursos, para dar a conocer los estudios universitarios en Nutrición y Dietética.

• **Eroski (a través de Manpower ETT). 2013:**

Colaboración en talleres y actividades de educación alimentaria (desarrollo e impartición).

• **Fegan s.XXI, S.L (Empresa de servicios a la industria agroalimentaria). Zaragoza. 04/2009 - 11/2011:**

Homologación, elaboración del material didáctico, impartición, realización de labores de seguimiento y tutoría de alumnos, evaluación, etc., para diferentes acciones formativas (muchas subvencionadas), presenciales y a distancia, con duración variable (4 a 300h),

• **Asociación Cultural Océano Atlántico:**

- Ponente en charlas: "Alimentación saludable" (para adultos), Alagón, 2010. "Nutrición y alimentación saludable" (para adolescentes); "Alimentación saludable y trastornos de la conducta alimentaria" (para padres). Binéfar, 2008-2009.

- Formador único del taller "Prevención de T.C.A. con medios de comunicación. Binéfar 2008

• **C.C.O.O. 2007:**

Formador único del curso "Alimentación y Nutrición" (50h).

• **U.G.T. 2006-2007:**

Formador único de los cursos "Actualización de conocimientos del personal de cocina" (25h), y "Nutrición y Dietética para personal de cocina" (25h).

• **Instituto Aragonés de Servicios Sociales (I.A.S.S.) 2006-2007:**

- Formador único del curso "La alimentación del anciano: Cocina en centros residenciales"

- Formador de las sesiones "El proceso de restauración en centros de atención a personas en situación de dependencia": "Normativa de comedores colectivos". "Dietética y Nutrición en Centros Sociales". Dentro de un curso sobre la ley y situación de la dependencia.

• **Univ. País Vasco en colaboración con la Obra Social de Caja Vital (9/2002- 3/2005):**

Para el programa "Salud@ la vida" -Campaña educativa sobre alimentación saludable y prevención de trastornos alimentarios-, y los "Desayunos saludables"

- Elaboración e impartición de diversas charlas a escolares, profesores y padres, en centros educativos (de primaria a F.P.) de todo el territorio alavés.

- Talleres y actividades para escolares, en la universidad (Facultad Farmacia, UPV).

- Ponencia y coordinación de sesiones de cine fórum en varias Campañas educativas sobre alimentación saludable (Salud@ la vida, y Desayunos saludables).

• **Univ. País Vasco, 2000-2004:**

- Profesora del curso: Acercándonos a los Alimentos; Dietética y Nutrición. Tema Trastornos alimentarios – Alteraciones psíquicas. 1ª y 2ª edición (6h.).

- Ponente en las X y XI Jornadas de Psicodidáctica (3 conferencias también incluidas dentro de un programa docente de doctorado): “¿Qué saben los padres sobre los hábitos alimentarios de sus hijos adolescentes?”; “Valoración de los hábitos alimentarios en adolescentes alaveses”; “Estudio sobre la imagen corporal en adolescentes alaveses de 12 a 18 años en relación con los T.C.A.”

- Monitora de las clases prácticas de “Estructura del cuerpo humano” (asignatura Dpdo. N.H.D.). 10h. Facultad de Farmacia, U.P.V. 1999-2000.

- Ponente de varias charlas sobre la situación del dietista – nutricionista, 1999-2002.

• **Ayto. Vitoria – Asociación de Dietistas y Nutricionistas de Euskadi (A.D.Y.N.E.) 2001:** Ponente en charlas sobre alimentación para adolescentes (en centros cívicos).

• **Profesora particular, 2004, 2007.** De las asignaturas Química y bioquímica de los alimentos (Lcdo. C.T.A.), y Bioquímica humana (Dpdo. N.H.D.)

Dietética y Nutrición Clínica:

• **Ómica (Antonio Díaz-Maroto Pérez). 3-2017 – actualidad.**

Desarrollo de la Unidad de Dietética y Nutrición del Centro Sanitario de la empresa. Servicios de Dietética y Nutrición del Área Sanitaria (Servicio Médico) de Saica

• **XtuSalud (Cristina Burriel Mallén). 2-2017 – actualidad.**

Desarrollo de la Unidad de Dietética y Nutrición del Centro Sanitario de la empresa.

• **Miriam Latorre Millán –autónoma- (4/2014-1/2017):**

Consulta clínica dietética en varios centros de Aragón.

• **Nutrición Center (11/2011-5/2013):**

Consulta clínica dietética en canal farmacia.

• **Ignacio Manuel Maestro Perdices (1/2007-8/2008):**

Consulta clínica dietética.

• **Housediet, S.L. (6-07/2006):**

Consulta clínica dietética.

• **Hospital Miguel Servet. Zaragoza. 8/2002 (Prácticas voluntarias NHD):**

Uds. de Nutrición y Dietética del Servicio de Endocrinología y del Hospital Infantil.

• **Residencia Romareda (I.A.S.S.). Zaragoza. 9/2002 (Prácticas voluntarias):**

Industria alimentaria:

• **Miriam Latorre Millán –autónoma-. Zaragoza. 4/2014 – 1/2017:**

- *Asesor técnico alimentario* para los servicios de alimentación de las residencias adscritas al Instituto Aragonés de la Juventud.

- Realización de manuales de autocontrol (APPCC).

• **Fegan s.XXI, S.L. Zaragoza. 4/2009 – 11/2011:**

Asesor técnico alimentario. Coordinador de Dptos. Gestoría alimentaria y Control de Plagas:

• **Granizados y Sorbetes de Ibiza, S.L. Zaragoza. 1/2008 - 11/2008:**

Asesor técnico alimentario y Responsable de Calidad e I+D, Producción, Administración. Creación de nueva empresa (junto a un agente comercial)

• **Fuencampo s.XXI, S.L. Cuarte de Huerva (Zaragoza). 7/2006 - 1/2007:**

Coordinadora de Producción, Calidad y Ventas.

• **Difusora C.C.S.Coop. Zaragoza. 6-12/2005:**

Asesor técnico alimentario. Responsable de Calidad e I+D+i.

• **ACK Koranca, S.L. La Muela (Zaragoza). 3-6/2005:**

Asesor técnico alimentario. Responsable de Calidad.

• **Gopisa S.A. Vitoria. 5-10/2004:**

Responsable de Calidad. Elaboración e implementación del Manual de Calidad (APPCC).

D-N Técnico comercial:

• **Central Lechera Asturiana – Tu Nutricionista S.L. Zaragoza. 2015 – 2017:**

Atención del stand en congresos: SENC (nutrición comunitaria), y SEPEAP (pediatría).

• **Asociación 5 al día. Zaragoza. 06/2011 – 2017:**

Colaboración en la promoción del consumo de frutas y verduras.

• **En tu línea de Weight Watchers. Zaragoza. 06/2011:**

Atención en el stand del 11º Congreso de la SEMFYC (A.P.).

• **Universidad Francisco I de Vitoria. Vitoria. 06/2002:**

Coordinación de promoción.

• **Danone, Campaña “batas blancas”. Vitoria. 06/2002:**

Colaboración en la promoción del producto Actimel.

FORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Idiomas:

• **Inglés:** nivel intermedio*

- Escuela Oficial de Idiomas (título B1, acreditación por libre, junio 2014).
- Inglés académico (actividad transversal de estudios de doctorado, 2013).
- Inglés en teleformación. CCOO. (270h).
- Inglés, gestión empresarial. UGT. (120h).

• **Francés:** nivel básico.

• **Chino** intensivo, nivel 1. CCOO. (50h).

Informática:

- Adquisición de habilidades para la Búsqueda, Recuperación y Gestión de Información Biomédica (IACS, 20h)

- Fuentes de información biomédica y gestores bibliográficos (IACS, 5h)
- Habilidades informacionales para estudiantes de doctorado (actividad PhD).
- DIALNET como herramienta indispensable para el investigador (Campus Iberus, 3h)
- Curso básico de introducción a la estadística (IACS, Stata, 20h)
- Diseño de bases de datos para la investigación (IACS. Acces, 15h)
- Fórmulas y datos, los “menús desconocidos de Excel (IACS, 10h)
- Programas de diseño para mejorar presentaciones de carteles y gráficos (IACS, 4h)
- Phase Forward EDC System InForm 4.6 EDC Data Entry Training. -Chiltern
- RDC Onsite Version 5.0.1 Training.
- Taller “Apoyo metodológico para los proyectos formativos on line” (UNED, 4h).
- Introducción a web 2.0 y redes sociales; aplicación en práctica médica (SEMG-GSK).
- I Jornadas Easy Diet (7h).
- Internet y redes locales. Fegan (20h)
- Informática. Kühnel. (40h).

Asistencia a Congresos, Jornadas y Workshops:

- XVII Jornadas de trabajo sobre Calidad en Salud, y XV Congreso de la Sociedad Aragonesa de Calidad Asistencial (Teruel, 2019)
- IV y V Jornada sobre evaluación de aspectos éticos en proyectos de investigación con personas. (CEICA – IACS, 15h, 1,6 créditos)
- Difusión de los resultados del V Simposio Internacional de la Cerveza (Unizar)
- Pensando en innovación (IACS, Gobierno de Aragón, Roche)
- XVII Congreso SEINAP. Madrid, 2017.
- I Jornadas de Innovación. IIS – Hospital Miguel Servet, Junio 2017.
- I Jornada de formación en inmunoterapia (8h)
- Los mediadores lipídicos en la resolución de la inflamación. Contribución a la gestión clínica (IIS, Cátedra Solutex, 2,5h).
- Stop Fuga de Cerebros. Jornada IACS.
- XI Congreso Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2016
- How to tackle the obesity epidemic in European children (Phynut workshop)
- Mesa Redonda, Comité de Actividad Física de Asociación Española de Pediatría (2h)
- Cátedra Ordesa de Nutrición Infantil. (5h)
- Preguntas frecuentes en obesidad ¿Hay nuevas respuestas? (workshop)
- V Congreso Vegetariano de la Unión Vegetariana Española (15h)
- I Jornadas de psicopedagogía y nutrición “El menor en el ecosistema de la información y la nutrición. Univ. San Jorge (15h)
- II y III Jornadas de desnutrición clínica. SALUD (10h)
- VII Jornadas sobre la calidad en la industria alimentaria (24h)
- X Jornadas de Psicodidáctica. U.P.V.

Cursos y talleres más significativos:

- Certificación internacional en cine-antropometría ISAK.
- *Nutritional epidemiology. German Institute of Human Nutrition.* (60h)

- Nutrition for Health Promotion and Disease Prevention. University of California
- Early Nutrition, Physical Activity and Health Symposium (1,2c)
- *Cursos a distancia de la World Obesity Federation* (22 cursos -todos) que reconocen el nivel de experto en el tratamiento y prevención de la obesidad.
- Aspectos psicológicos y motivacionales de la pérdida de peso. CPDNA (4.5 h)
- Abordaje nutricional: tratamiento quirúrgico y endoscópico de la obesidad (AENYD 7h-3,2c)
- Educación para la salud: trastornos de la conducta alimentaria. U.G.T. (30h)
- Iniciación en trastornos de la conducta alimentaria. Universidad País Vasco. (20h)
- Nutrición, genes y obesidad. U.P.V. (16h)
- Nutrición, genes y salud, Univ. Navarra (2ª ed)
- Qué debemos saber sobre la nutrición de nuestros niños prematuros (Nutricia, 6,6c)
- Formación multidisciplinar: abordaje nutricional paciente crónico complejo (SENPE)
- Intervención nutricional en el paciente oncológico (AENYD, 8h)
- Fundamentos de la sensibilidad al gluten, dieta FODMAP y SII (Dr Schär Institute)
- Estrategias en la práctica deportiva: Claves nutricionales en deporte de intensidad y resistencia CPDNA (8h)
- Nutrición adaptada al deporte. A.E.D.N. (100 h)
- Ayudas ergogénicas en el deporte. A.E.D.N. (100 h)
- Los probióticos: alimentos funcionales y manejo en enfermería. Nusa, Danone. (40h)
- Los probióticos: alimentos funcionales. Danone, NUSA (85h)
- Nutrición en el ámbito comunitario. SEMFYC. (85h)
- Gestión científica en ciencias de la alimentación. U.P.V. (30h)
- Preparación de propuestas dirigidas al programa Horizonte 2020 IACS, (12h)
- Acción formativa en ciberseguridad y protección de datos (IIS, 2h)
- Nuevo RD de Protección de Datos (IACS, 2h)
- Propiedad intelectual y patentes para investigadores (IACS, 3h)
- Taller de Openness. Construyendo la Sociedad del Conocimiento desde la apertura de las fuentes y los recursos de investigación (IACS, 2.5h)
- Sistemas sanitarios europeos (IACS).
- Uso de Guías de práctica clínica (Fisterra, 2017, 13h, 1,9c)
- Bioseguridad (gestión del riesgo biológico en el laboratorio), (IACS, 28h)
- Fomento de la cultura de la innovación (IACS, 2h)
- Normas básicas en el uso y tratamiento de los datos personales (IACS)
- Normas de Buena Práctica Clínica en realización de EECC con Medicamentos, IACS
- Taller de Medicina Basada en la Evidencia (lectura crítica de ensayos clínicos). IACS
- Buenas prácticas clínicas de investigación (Physis, Novartis)
- Gestión de enfermedades crónicas (50h)

Asistencia a Seminarios:

- Acidosis: obstáculo para la regeneración del riñón y apoyo para la metástasis (Unizar)
- Amiloidosis genética por mutaciones del gen de la transtiretina (Unizar, IIS, Pfizer, 0,4c)
- Nuevas vías de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (Unizar, IIS)
- Los clusters como tractores de innovación en las empresas (Unizar)
- Economía e innovación tecnológica (Unizar)

- El ITA en el ecosistema innovador (Unizar)
- Innovación en una gran empresa: el caso de Teltronic (Unizar)
- La universidad como motor de la innovación (Unizar)
- Emprendimiento – Gestión de iniciativas (Unizar)
- Experiencias spin-off / spin-up (Unizar)
- Innovación social y organizacional (Unizar)
- Oportunidades europeas de financiación (Unizar)
- Sobrecrecimiento de origen genético (Unizar)
- Inflamación, infección, parto pretérmino y parálisis cerebral: nuevos conocimientos (Unizar)
- Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide (Unizar, IIS, 0,3c)
- Differentiation of myeloid populations in tumor microenvironment – towards the perfect model (Unizar)
- Dieta y estilo de vida factores de riesgo cardiovascular durante la infancia (Unizar)
- Espectro de las enfermedades transmitidas por garrapatas en España (Unizar)
- Avances en cáncer colorectal, abordaje multidisciplinar (Unizar)
- Terapias avanzadas en dermatología: celular, génica e ingeniería de tejidos (Unizar)
- Obesidad Infantil y Juvenil (SENC – AEN – RAMZ - SBM)
- Evolución del paradigma de la investigación biomédica. Presente y futuro (Unizar)
- Bioingeniería de órganos y otras alquimias (Unizar)
- Se abre una nueva era en la compleja realidad de la esquizofrenia (Unizar)
- Small compound therapies on lysosomal disorders (Unizar)
- Disfunción dopaminérgica en la esquizofrenia (Unizar)
- Labs, cells and organs on chips (Unizar)
- ¿Existe el yo? Mindfulness y la perspectiva de la neurociencia (Unizar)
- The challenge of applying clinical trials results into real world practice (Unizar)
- Investigación biomédica: ¿Para qué? ¿Para quién? (Unizar)
- Pacientes con multimorbilidad crónica (Unizar)

OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

- Miembro del Grupo de Especialización en Nutrición Pediátrica (NUTPEDIA) de la Academia Española de Nutrición y Dietética.
- Miembro del Grupo de investigación GIIS023 “Infecciones de difícil diagnóstico y tratamiento”.
- Secretaria de la Comisión de Investigación y de la Comisión de Innovación del Hospital San Jorge de Huesca (10/2015 – 4/2017).
- Dietista - nutricionista colegiada ejerciente, (ARA-00113).
- Colaboración en la redacción de las Competencias Profesionales y su sistema de evaluación del grupo de Técnicos de Apoyo a la Investigación, del IACS, 2016-2017.
- Presidenta de A.D.Y.N.E. (Asociación de Dietistas y Nutricionistas de Euskadi) durante 2 años, vicepresidenta durante 1 año y vocal durante 4 años. Colaboración con diversas organizaciones Asesoramiento sobre cuestiones relacionadas con la profesión, labor y figura del Dpdo. en N.H.D.
- Miembro activo de A.C.T.A.E. (Asociación Ciencia y Tecnología de los Alimentos de Euskadi).
- Miembro del Consejo de Estudiantes de la U.P.V. y delegada y subdelegada de NHD, 2000-2002.
- Becaria U.P.V. – Obra Social Caja Vital para la Campaña “Salud@ la vida” (Campaña educativa sobre salud alimentaria y prevención de los TCA” 10/2002 – 03/2003.