



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología  
Programa de Doctorado 3139 Medicina

## **TESIS DOCTORAL**

# **Efecto de la intervención nutricional en escolares y adolescentes con obesidad con y sin resistencia a la insulina**

Presentada por: Ana Paula Grattarola  
Graduada en Nutrición Humana y Dietética

Dirigida por:  
Profesora Cecilia Martínez Costa  
Profesor Francisco Núñez Gómez  
Valencia, Septiembre 2020





**Cecilia Martínez Costa**, Doctora en Medicina y Catedrática de Pediatría del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

**Francisco Núñez Gómez**, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “**Efecto de la intervención nutricional en escolares y adolescentes con obesidad con y sin resistencia a la insulina**” ha sido realizado íntegramente por Doña **Ana Paula Grattarola** bajo nuestra supervisión. Dicho trabajo es original y está concluido y, en nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Valencia a 9 de Septiembre de 2020.

Fdo. Profesora  
Cecilia Martínez Costa

Fdo. Profesor  
Francisco Núñez Gómez



*A mi familia,*



## **GRACIAS...**

A Cecilia y Paco, por creer en mí desde el principio. Gracias a los dos por las ganas, la ilusión, la paciencia y las horas dedicadas. Gracias por todo lo que me habéis enseñado y, sobre todo, por acompañarme y guiarme en esta fase de crecimiento profesional y personal. Sin ninguna duda, os estaré siempre agradecida por confiar en mí y darme la oportunidad de formar parte de esto.

A Elena, M<sup>a</sup> Ángeles y Bea, por ser parte de este proyecto. Gracias por la disponibilidad y la dedicación. Gracias también al personal del Servicio de Pediatría del hospital, enfermeras, auxiliares y residentes que a lo largo de estos años han colaborado en este trabajo.

A Ana, Cristina y Chelo, por el equipo formado y las ganas y el esfuerzo puesto en que el proyecto del deporte saliera adelante. Gracias por hacer vuestro trabajo con tanto cariño.

A los niños, niñas, padres, madres, abuelos, abuelas... Por el tiempo dedicado y la confianza depositada en la chica jovencita de detrás de la mesa. Espero que hayáis aprendido de mí al menos una tercera parte de lo que a mí me habéis enseñado vosotros.

A mamá y papá, por tomar la decisión que hoy nos permite estar de este lado del mundo. Por darme siempre alas, por enseñarme a ser valiente, constante, responsable, trabajadora y luchar por conseguir mis metas y sueños. Por siempre creer que soy capaz de hacerlo. A Agus, por ser a veces el más maduro y sensato de los dos. Gracias por

hacerme pensar con claridad y no dejarme sobrepasar por mis dramas.  
Gracias por ser el optimismo en casa.

A Mario, por el apoyo incondicional, la comprensión, las horas y horas escuchándome hablar de la tesis... Gracias por haber sido mis ratitos de desconexión cuando más lo necesitaba (y por hacerme reír sin proponértelo, por prepararme la mejor comida del mundo mundial...).  
Gracias por ser mi disonancia perfecta en este hermoso ruido.

A Noelia, por ser mi fiel compañera de aventuras, de estudio, de festivales, de paseos por la huerta. Por las charlas motivadoras al sol y por celebrar mis logros como si fueran tuyos propios. Porque tú también vas a conseguirlo y yo estaré para celebrarlo contigo.

A mis *Sempre al tuo fianco*, por cumplir con lo que tenemos marcado en la piel. A mis *nutris* que quién nos lo iba a decir, aquí seguimos, 10 años después del comienzo de todo. Gracias a todas por ser y estar.



# Índice

I. Introducción .....	29
1.1. Magnitud del problema.....	31
1.1.1. Prevalencia mundial .....	31
1.1.2. Prevalencia en Europa.....	32
1.1.3. Prevalencia en España y en la Comunidad Valenciana ....	34
1.2. Definición .....	38
1.3. Etiología.....	39
1.3.1. Factores ambientales .....	39
1.3.2. Factores genéticos.....	51
1.3.3. Factores epigenéticos.....	52
1.4. Comorbilidades .....	53
1.4.1. Cardiometabólicas.....	54
1.4.2. Cardiovasculares .....	68
1.4.3. Enfermedad hepática .....	75
1.4.4. Consecuencias en la vida adulta .....	76
1.5. Diagnóstico y evaluación del estado nutricional.....	77
1.5.1. Anamnesis y exploración clínica.....	77
1.5.2. Exploración antropométrica .....	78

1.5.3. Encuestas dietéticas .....	87
1.5.4. Valoración de la actividad física .....	89
1.5.5. Pruebas complementarias .....	91
1.6. Tratamiento.....	92
1.6.1. Intervención personalizada en el estilo de vida.....	92
1.6.2. Tratamiento farmacológico.....	101
1.6.3. Tratamiento quirúrgico .....	103
1.7. Prevención.....	104
II. Hipótesis.....	109
III. Objetivos.....	113
3.1. Objetivo principal .....	115
3.2. Objetivos secundarios .....	115
IV. Material y métodos.....	117
4.1. Población del estudio .....	119
4.1.1. Criterio de obesidad .....	119
4.1.2. Criterio de resistencia a la insulina .....	120
4.1.3. Criterio de síndrome metabólico .....	120
4.1.4. Consentimiento informado y Comité de Ética .....	121
4.2. Diseño del estudio.....	121
4.2.1. Fases del estudio .....	122

4.3. Material .....	124
4.3.1. Antropométrico.....	124
4.3.2. Encuestas.....	124
4.3.3. Software de valoración dietética .....	125
4.3.4. Monitor de actividad física y gasto calórico.....	125
4.3.5. Monitor de presión arterial.....	127
4.3.6. Material para el programa de Actividad Física .....	127
4.3.7. Estudio ecográfico de carótida.....	128
4.4. Método.....	128
4.4.1. Valoración clínica y antropométrica .....	128
4.4.2. Tensión arterial .....	129
4.4.3. Encuestas dietéticas .....	130
4.4.4. Medición del gasto calórico .....	131
4.4.5. Valoración bioquímica.....	132
4.4.6. Valoración de la rigidez y grosor de la arteria carótida .	132
4.4.7. Metodología de la intervención y seguimiento nutricional .....	133
4.4.8. Metodología del programa de actividad física reglada..	137
4.4.9. Método estadístico .....	138
V. Resultados.....	143

5A. Fase I .....	145
5A.1. Características generales de la muestra .....	145
5A.2. Comparación de las características antropométricas, bioquímicas y vasculares entre el grupo control y el grupo con obesidad .....	146
5A.2.1. Características antropométricas .....	146
5A.2.2. Características bioquímicas .....	146
5A.2.3. Parámetros vasculares .....	149
5A.3. Características de la muestra cuando es clasificada según resistencia a la insulina .....	154
5A.4. Comparación de las características antropométricas, bioquímicas y vasculares entre grupos control, resistentes y no resistentes a la insulina .....	157
5A.4.1. Características antropométricas .....	157
5A.4.2. Bioquímicas .....	159
5A.4.3. Parámetros vasculares .....	161
5B. Fase II: intervención nutricional y de actividad física personalizada .....	165
5B.1. Características generales de la muestra .....	165
5B.2. Ingesta dietética y frecuencia de consumo de alimentos ..	167
5B.3. Gasto energético y actividad física .....	169

5B.4. Respuesta a la intervención .....	170
5B.4.1. Evolución de los parámetros antropométricos .....	170
5B.4.2. Evolución parámetros bioquímicos.....	181
5B.4.3. Evolución parámetros vasculares .....	189
5B.4.4. Comparación de la evolución según presencia o no de resistencia a la insulina .....	190
5B.5. Resultados programa actividad física reglada .....	199
5B.5.1. Cambios antropométricos.....	199
5B.5.2. Cambios bioquímicos .....	202
5B.5.3. Comparación con los que no participaron en el programa de actividad física reglada .....	204
5B.5.4. Evolución al finalizar el programa .....	206
VI. Discusión .....	213
6A. Fase I .....	215
6A.1. Sobre las características de la muestra global .....	215
6A.2. Sobre el criterio de resistencia a la insulina .....	224
6A.3. Sobre los niños con obesidad con y sin resistencia a la insulina .....	227
6B. Fase II.....	238

6B.1. Sobre la tasa de seguimiento del programa de intervención .....	238
6B.2. Sobre los hábitos de alimentación y actividad física de los niños con obesidad .....	240
6B.3. Sobre el impacto del programa de intervención nutricional .....	244
6B.4. Sobre el impacto de la intervención en los participantes con resistencia a la insulina .....	257
6B.5. Sobre el impacto del programa de actividad física reglada	259
VII. Conclusiones .....	267
VIII. Bibliografía .....	273
IX. Anexos .....	321
Anexo 1: Hoja de información al paciente .....	323
Anexo 2: Consentimiento informado .....	327
Anexo 3: Aprobación del Comité Ético.....	331
Anexo 4: Registro 24 horas .....	332
Anexo 5: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos	336
Anexo 6: Efecto de la intervención en antropometría y parámetros bioquímicos según sexo .....	341
Anexo 7: Efecto de la intervención en antropometría y parámetros bioquímicos según desarrollo puberal .....	345

Anexo 8: Efecto de la intervención en antropometría y parámetros bioquímicos según grado de obesidad.....	349
---	-----





## Índice de tablas

Tabla 1. Prevalencia de obesidad en España y Comunidad Valenciana .....	37
Tabla 2. Causas secundarias de obesidad infantil .....	40
Tabla 3. Comorbilidades de la obesidad infantil .....	55
Tabla 4. Definiciones de la clasificación de la tensión arterial en la infancia .....	64
Tabla 5. Alteraciones lipídicas asociadas a obesidad .....	65
Tabla 6. Definiciones de síndrome metabólico propuestas en la edad pediátrica.....	67
Tabla 7. Anamnesis inicial en el diagnóstico y evaluación del estado nutricional .....	78
Tabla 8. Criterios de obesidad basado en el IMC para la edad y sexo en niños mayores de 5 años.....	79
Tabla 9. Métodos de estimación y medida de la grasa corporal .....	80
Tabla 10. Ecuaciones de Slaughter para el cálculo de la grasa corporal .....	85
Tabla 11. Encuestas dietéticas: ventajas e inconvenientes .....	88
Tabla 12. Recomendaciones de alimentación saludable .....	97
Tabla 13. Recomendaciones para aumentar la actividad física y reducir las horas dedicadas a la televisión .....	99

Tabla 14. Características generales de la muestra.....	145
Tabla 15. Comparación variables antropométricas entre grupo control y grupo con obesidad .....	147
Tabla 16. Comparación de las variables bioquímicas entre grupo control y grupo con obesidad .....	148
Tabla 17. Comparación de la tensión arterial entre grupo control y grupo con obesidad.....	149
Tabla 18. Comparación variables antropométricas entre niños con obesidad con y sin hipertensión.....	151
Tabla 19. Comparación de las variables bioquímicas entre niños con obesidad con y sin hipertensión.....	152
Tabla 20. Comparación de rigidez arterial y grosor íntima-media entre grupo control y grupo con obesidad .....	153
Tabla 21. Comparación de rigidez arterial y grosor íntima-media entre niños con obesidad con y sin hipertensión .....	154
Tabla 22. Características generales del grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina según HOMA $\geq$ 3,6.....	155
Tabla 23. Comparación de grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina utilizando punto de corte de HOMA para edad y sexo...	157
Tabla 24. Comparación variables antropométricas entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina.....	158

Tabla 25. Comparación variables bioquímicas entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina.....	160
Tabla 26. Comparación de la tensión arterial entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina.....	162
Tabla 27. Comparación de rigidez arterial y grosor íntima-media entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina.....	163
Tabla 28. Características generales de los participantes en la intervención .....	165
Tabla 29. Comparación características generales según finalización de la intervención.....	166
Tabla 30. Comparación de la actividad física según presencia de resistencia a la insulina .....	170
Tabla 31. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención	171
Tabla 32. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención .....	173
Tabla 33. Seguimiento de la evolución antropométrica durante la intervención .....	176
Tabla 34. Seguimiento de la evolución antropométrica durante la intervención según grado de obesidad.....	180
Tabla 35. Evolución parámetros bioquímicos tras 12 meses de intervención .....	182

Tabla 36. Evolución parámetros bioquímicos tras 12 meses de intervención (cont.).....	183
Tabla 37. Evolución parámetros bioquímicos según grado de obesidad .....	184
Tabla 38. Evolución parámetros bioquímicos según grado de obesidad (cont.) .....	185
Tabla 39. Comparación características basales entre quienes reducen y quienes incrementan HOMA .....	187
Tabla 40. Comparación evolución antropométrica entre quienes reducen y quienes incrementan HOMA.....	188
Tabla 41. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según resistencia a la insulina .....	191
Tabla 42. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según resistencia a la insulina .....	192
Tabla 43. Seguimiento de la evolución antropométrica durante la intervención según presencia de resistencia a la insulina .....	194
Tabla 44. Evolución bioquímica según resistencia a la insulina.....	197
Tabla 45. Evolución bioquímica según resistencia a la insulina (cont.) .....	198
Tabla 46. Comparación características basales entre quienes participan en actividad física reglada y quienes no .....	200

Tabla 47. Evolución antropométrica tras 4 meses de actividad física reglada.....	201
Tabla 48. Evolución bioquímica tras 4 meses de actividad física reglada .....	203
Tabla 49. Evolución bioquímica tras 4 meses de actividad física reglada (cont.) .....	204
Tabla 50. Comparación evolución antropométrica entre quienes participan en actividad física reglada y quienes no tras 4 meses de intervención .....	205
Tabla 51. Evolución antropométrica al finalizar la actividad física reglada.....	206
Tabla 52. Evolución bioquímica al finalizar la actividad física reglada .....	211
Tabla 53. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según sexo .....	341
Tabla 54. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según sexo .....	342
Tabla 55. Evolución bioquímica según sexo.....	343
Tabla 56. Evolución bioquímica según sexo (cont.) .....	344
Tabla 57. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según desarrollo puberal .....	345

Tabla 58. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según desarrollo puberal .....	346
Tabla 59. Evolución bioquímica según desarrollo puberal .....	347
Tabla 60. Evolución bioquímica según desarrollo puberal (cont.)...	348
Tabla 61. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según grado de obesidad .....	349
Tabla 62. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según grado de obesidad .....	350

## Índice de figuras

Figura 1. Distribución geográfica de la prevalencia de sobrepeso (incluyendo obesidad) (A) y obesidad (B) en Europa .....	34
Figura 2. Factores implicados en el desarrollo de obesidad infantil..	38
Figura 3. Diagrama del estudio .....	122
Figura 4. Monitor ArmBand en correcta posición.....	126
Figura 5. Cara interna del monitor ArmBand .....	127
Figura 6. Material educativo en consulta.....	136
Figura 7. Frecuencias relativas de resistentes y no resistentes a la insulina según criterio utilizado .....	156
Figura 8. Ratio triglicéridos/colesterol HDL por grupo de estudio ..	161
Figura 9. Velocidad de onda de pulso por grupo de estudio .....	164
Figura 10. Grosor íntima-media por grupo de estudio .....	164
Figura 11. Reducción del z-score del IMC durante la intervención .	175
Figura 12. Evolución z-score del IMC según sexo.....	177
Figura 13. Reducción del z-score del IMC según grado de obesidad	179
Figura 14. Evolución del z-score del IMC según presencia de resistencia a la insulina.....	193
Figura 15. Evolución del porcentaje de grasa corporal e índice cintura-talla según presencia de resistencia a la insulina .....	195

Figura 16. Evolución z-score del IMC al finalizar actividad física reglada .....	207
Figura 17. Evolución z-score del perímetro del brazo y pliegue tricípital al finalizar actividad física reglada .....	208
Figura 18. Evolución z-score del pliegue subescapular e índice cintura-talla al finalizar actividad física reglada.....	209
Figura 199. Evolución del HOMA al finalizar actividad física reglada .....	212



## Índice de abreviaturas

AF	Actividad física
AFMV	Actividad física moderada-vigorosa
AFR	Actividad física reglada
AGL	Ácidos grasos libres
CA	Compliance arterial
CDC	<i>Center of Disease Control and Prevention</i>
Col-HDL	Colesterol HDL
Col-LDL	Colesterol LDL
Col-Total	Colesterol total
DE	Desviación estándar
DEXA	Absorciometría con rayos X de doble energía
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMF	Dilatación mediada por flujo
Ep	Módulo elástico
GAF	Gasto energético por actividad física
GET	Gasto energético total
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GIM	Grosor íntima media
GPT	Glutamato-piruvato transaminasa
GWAS	<i>Genome wide association studies</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad

HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
HTA	Hipertensión arterial
IA	Índice de aumento
IC <sub>95%</sub>	Intervalo de confianza del 95%
ICT	Índice cintura-talla
IDF	<i>International Diabetes Fedaration</i>
IMC	Índice de masa corporal
IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
Kcal	Kilocalorías
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
METs	Equivalentes metabólicos
nRI	No resistente a la insulina
OMS	Organización Mundial de la Salud
PB	Perímetro del brazo
PCR	Proteína C reactiva
PSE	Pliegue subescapular
PT	Pliegue tricipital
%GC	Porcentaje de grasa corporal
QUICKI	<i>Quantitative insulin-sensitivity check index</i>
RI	Resistencia/resistente a la insulina
SM	Síndrome metabólico
SNPs	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica

TAS	Tensión arterial sistólica
TG	Triglicéridos
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VOP	Velocidad de onda de pulso
zCC	z-score de la circunferencia de la cintura
zIMC	z-score del índice de masa corporal
zPB	z-score del perímetro del brazo
zPSE	z-score del pliegue subescapular
zPT	z-score del pliegue tricpital
zTAD	z-score de la tensión arterial diastólica
zTAD	z-score de la tensión arterial sistólica
zTalla	z-score de la talla
zTAS	z-score de la tensión arterial sistólica



# I. INTRODUCCIÓN



## **I. INTRODUCCIÓN**

La obesidad infantil es en la actualidad un problema clínico con gran repercusión en la sociedad por su implicación sanitaria, social y económica. Con un nivel de prevalencia alto, preocupa la aparición de comorbilidades asociadas al exceso de peso que años atrás se presentaban principalmente en la edad adulta. La resistencia a la insulina (RI) es un factor clave en el desarrollo de estas comorbilidades, y precursor de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (ECV). El tratamiento nutricional, en particular, la educación alimentaria de las familias y del niño junto a la práctica de actividad física (AF) son fundamentales para evitar la progresión de la enfermedad y así poder evitar o reducir su impacto en la vida adulta.

### **1.1. Magnitud del problema**

#### **1.1.1. Prevalencia mundial**

Entre los años 1980 y 2013 el número total de individuos con sobrepeso u obesidad pasó de los 857 millones a 2.100 millones, dando lugar a un aumento de la prevalencia del 47,1% en niños (Ng et al., 2014). En el año 2016 se estimó que un 5,6% de niñas y un 7,8% de niños de entre 5 y 19 años presentaban obesidad, habiendo además un total de 213 millones de niños con sobrepeso, por debajo del umbral de obesidad (Abarca-Gómez et al., 2017). Especial interés tienen los datos sobre prevalencia en niños menores de 5 años, ya que

en el año 2010 se estimaba que un 6,7% de estos niños presentaban exceso de peso (de Onis, Blössner, & Borghi, 2010).

Parece ser que la tendencia al aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población pediátrica se está estancando en países de altos ingresos o países desarrollados, manteniéndose aun así a niveles inaceptables. Sin embargo, la prevalencia continua en aumento en países de ingresos bajos o medios (principalmente regiones del este, sur y sudeste asiático) (Abarca-Gómez et al., 2017; Ng et al., 2014).

### **1.1.2. Prevalencia en Europa**

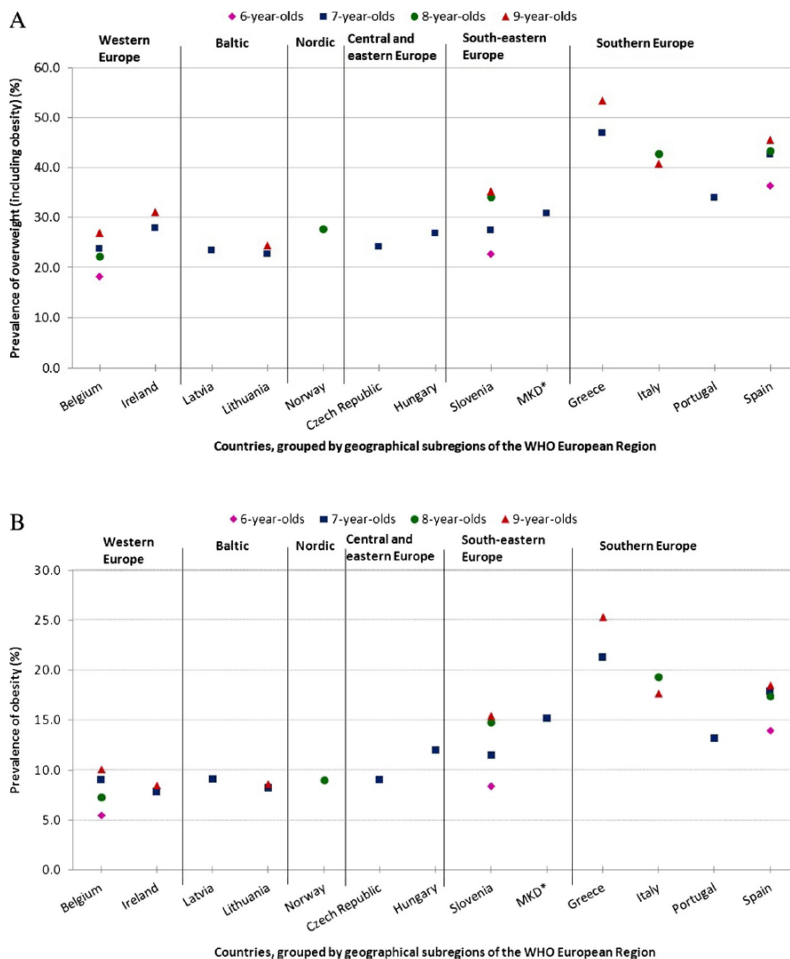
En el año 2008 la prevalencia de sobrepeso (incluyendo obesidad) en niños de entre 6 y 9 años en Europa variaba según el país entre un 19-49% en niños y un 18-43% en niñas, siendo de entre 6-27% y 5-17% respectivamente al tener solo en cuenta obesidad (Wijnhoven et al., 2013). Posteriormente, la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) aumentó a un 18-57% en los niños y a un 18-50% en las niñas, y la de obesidad a 6-31% en los niños y 5-21% en las niñas (Wijnhoven et al., 2014; World Health Organization, 2014). Adicionalmente, recientemente se ha estimado que la prevalencia promedio de obesidad grave (definida como un z-score del índice de masa corporal (IMC) igual o superior a +3 desviaciones estándar (DE))



en este rango de edad varía entre 1,0-5,5% según el país (Spinelli et al., 2019).

Recientemente, en el año 2017, la Organización Mundial de la salud (OMS) publicó los resultados de la encuesta '*Health Behaviour in School-aged Children*' llevada a cabo en los años 2013/2014 (World Health Organization, 2017). En ella, se obtuvieron datos de prevalencia de 27 países europeos con una prevalencia promedio de obesidad del 4%. Se observó también que entre los años 2002 y 2014 la prevalencia en España disminuyó significativamente en niñas de 11 años, pero aumentó significativamente en aquellas de 13 y 15, manteniéndose estable en varones (World Health Organization, 2017).

Se considera que existe un gradiente norte-sur de prevalencia en Europa, siendo mayor en países del sur (Irlanda, Italia, Malta, Portugal y Eslovenia), y menor en los del norte (Bélgica, Bulgaria, República Checa, Lituania, Letonia, Noruega y Suecia) (figura 1) (Wijnhoven et al., 2013, 2014), gradiente que también se cumple en la prevalencia de obesidad grave, la cual se ha estimado superior al 4% en países del sur (Grecia, Malta, España, Italia y San Marino) e inferior al 2% en países del norte y oeste (Bélgica, Irlanda, Noruega y Suecia) (Spinelli et al., 2019).



Fuente: Wijnhoven et al, 2014 (Wijnhoven et al., 2014)

**Figura 1. Distribución geográfica de la prevalencia de sobrepeso (incluyendo obesidad) (A) y obesidad (B) en Europa**

### 1.1.3. Prevalencia en España y en la Comunidad Valenciana

La tabla 1 presenta un resumen de datos de prevalencia de sobrepeso y obesidad en España y en la Comunidad Valenciana.

Entre los años 1998 y 2000, el estudio EnKid (Serra Majem et al., 2013) determinó que la prevalencia de sobrepeso era del 12,4% y la de obesidad del 13,9%, con prevalencia de obesidad superior en niños que en niñas (15,6% y 12,0% respectivamente), y en aquellos de entre 6-13 años de edad. En este estudio también se observó la existencia de un gradiente norte-sur de prevalencia, siendo Canarias y el sur peninsular las zonas de mayor prevalencia y el nordeste la de menor.

Posteriormente, la Encuesta Nacional de Salud 2006-2007, determinó que un 10,3% de la población de entre 2 y 15 años de edad presentaba obesidad y un 18,8% sobrepeso, con mayor prevalencia en niños (10,6% obesidad, 19,8% sobrepeso) que en niñas (10% obesidad, 17,8% sobrepeso) y en aquellos de edades comprendidas entre 4-5 años para obesidad (18,3%) y de 8-9 años para sobrepeso (25,5%). Según la encuesta, se mantuvo el gradiente norte-sur siendo la prevalencia mayor en Canarias, Ceuta y Melilla, Valencia y Andalucía, y menor en el País Vasco, Galicia y Madrid (Valdés-Pizarro & Royo-Bordonada, 2012). Las subsecuentes Encuestas Nacionales de Salud de los años 2011 (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad & Instituto Nacional de Estadística, 2013) y 2017 (Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social & Instituto Nacional de Estadística, 2018) indicaron una prevalencia de obesidad del 9,6% y 10,3%, respectivamente.

Los datos más recientes del estudio ALADINO, llevado a cabo en los años 2010-2011 (Pérez-Farinós et al., 2013) y 2015-2016 (Ortega-

Anta et al., 2015), indican una prevalencia estable, aunque elevada, de sobrepeso y obesidad (23,2% y 18,1%, respectivamente) (Ortega-Anta et al., 2015).

En la Comunidad Valenciana, según la última Encuesta de Salud, el sobrepeso y la obesidad infantil han disminuido, pasando de 16,1% a 13,9% el sobrepeso y de 17,7% a 10,9% la obesidad entre los años 2010 y 2016. Sin embargo, se mantiene a niveles muy elevados y siendo superior en niños (12,5%) que en niñas (9,3%) (Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana, 2012; Servicio de Planificación y Evaluación de Políticas de Salud, 2017).

Por último, respecto al nivel socioeconómico se ha observado que existe una relación inversamente proporcional entre el nivel de estudios de los padres y la prevalencia de obesidad, por lo que a menor nivel de estudios y menor nivel socioeconómico, mayor prevalencia (Serra Majem et al., 2013). Además, entre los años 1987 y 2007 se pudo identificar un aumento significativo de la prevalencia en adolescentes (10-15 años) de padres con nivel educativo bajo (Miqueleiz et al., 2014) habiéndose observado que España es uno de los países, junto a Bélgica, Estonia, Alemania y Suecia, en el cual la prevalencia de sobrepeso y obesidad sigue un gradiente de relación inversa respecto al status socioeconómico (Bammann et al., 2013).

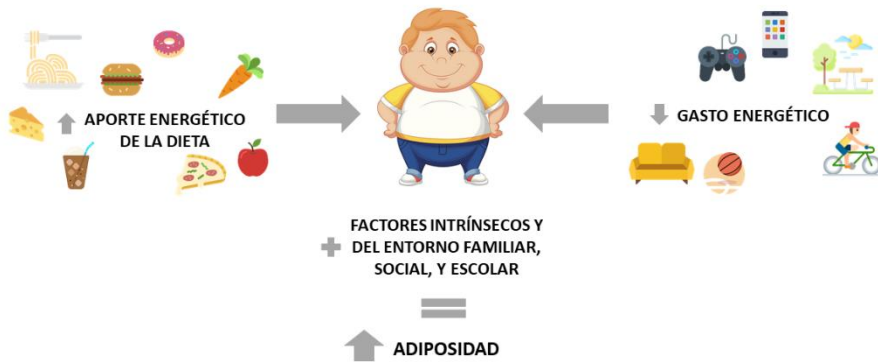
**Tabla 1. Prevalencia de obesidad en España y Comunidad Valenciana**

Estudio	Año	Criterio de obesidad	Prevalencia
<b>Estudio EnKid</b> (Serra Majem et al., 2013)	2000	Tablas españolas de Hernández et al. 1988	12,4% sobrepeso 13,9% obesidad
<b>Encuesta Nacional de Salud 2006/2007</b> (Valdés-Pizarro & Royo-Bordonada, 2012)	2007	IOTF	18,8% sobrepeso 10,3% obesidad
<b>Encuesta Nacional de Salud 2011/2012</b> (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad & Instituto Nacional de Estadística, 2013)	2011	IOTF	18,3% sobrepeso 9,6% obesidad
<b>Encuesta Nacional de Salud 2017</b> (Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social & Instituto Nacional de Estadística, 2018)	2017	IOTF	18,6% sobrepeso 10,3% obesidad
<b>ALADINO 2011</b> (Pérez-Farinós et al., 2013)	2011	OMS	26,2% sobrepeso 18,3% obesidad
<b>ALADINO 2015</b> (Ortega-Anta et al., 2015)	2015	OMS	23,2% sobrepeso 18,1% obesidad
<b>Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana 2010</b> (Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana, 2012)	2010	OMS	16,1% sobrepeso 17,7% obesidad
<b>Encuesta de Salud de la Comunidad Valenciana 2016</b> (Servicio de Planificación y Evaluación de Políticas de Salud, 2017)	2016	OMS	13,9% sobrepeso 10,9% obesidad

## 1.2. Definición

Se entiende por obesidad infantil el exceso de grasa corporal que conlleva un exceso de peso, que supera lo considerado normal para una talla, edad y sexo determinados y que se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad (Kumar & Kelly, 2017).

Se trata de una enfermedad crónica de origen multifactorial, donde confluyen factores relacionados con el ambiente, la genética, y el entorno familiar, sociocultural y escolar (Kumar & Kelly, 2017). Los hábitos alimentarios y la AF juegan un papel principal en el desarrollo de la enfermedad ya que pueden inducir un desequilibrio energético que promueve un excesivo depósito de grasa (figura 2).



*Figura 2. Factores implicados en el desarrollo de obesidad infantil*

### **1.3. Etiología**

De forma general, el origen de la obesidad en la edad pediátrica puede ser exógeno (primario) o endógeno (secundario). La obesidad cuyo origen es principalmente ambiental, es la que se conoce como primaria y representa la mayor proporción de casos de exceso de peso en población pediátrica. Entre los factores implicados en su desarrollo se incluyen factores ambientales, genéticos, y epigenéticos.

La obesidad secundaria (tabla 2), como consecuencia de defectos en un único gen (obesidad monogénica) y de síndromes, representa en la infancia y adolescencia menos de un 1% de los casos (Kumar & Kelly, 2017). Además, casos de obesidad de tipo secundaria también pueden ser debidos a trastornos endocrinos, lesiones del sistema nervioso central, o ser inducida por determinados fármacos (tabla 2) (Speiser et al., 2005).

#### **1.3.1. Factores ambientales**

##### **1.3.1.1. Factores familiares y socioeconómicos**

Los factores familiares y socioeconómicos asociados a un incremento del riesgo de exceso de peso en los niños incluyen la presencia de sobrepeso u obesidad en los padres, así como su nivel educativo y económico (Lobstein, Baur, & Uauy, 2004; Morandi et al., 2012; Weng et al., 2013).

**Tabla 2. Causas secundarias de obesidad infantil**

<b>Trastornos monogénicos</b>
Mutaciones del receptor de melanocortina-4 Deficiencia de leptina Deficiencia del receptor de leptina Deficiencia de proopiomelanocortina Deficiencia proproteína convertasa I
<b>Síndromes</b>
Prader-Willi Bardet-Biedl Cohen Alström Carpenter Beckwith-Wiedemann Osteodistrofia Albright hereditaria
<b>Trastornos endocrinos</b>
Hipotiroidismo Síndrome de Cushing Deficiencia de hormona del crecimiento Pseudohipoparatiroidismo
<b>Lesiones del sistema nervioso central</b>
Daño cerebral Tumor cerebral Irradiación craneal Obesidad hipotalámica
<b>Inducida por fármacos</b>
Antidepresivos tricíclicos Glucocorticoides Fármacos antipsicóticos Fármacos antiepilépticos Sulfonilureas



Tanto el IMC materno como el paterno han sido relacionados con obesidad en los hijos (Morandi et al., 2012; Weng et al., 2013) y con comportamientos alimentarios no saludables, como son baja ingesta de fruta y verdura, y alta ingesta de bebidas azucaradas (C. Y. Lee, Ledoux, Johnston, Ayala, & O'Connor, 2019). Posiblemente esta relación se explique no solo por factores genéticos hereditarios, sino también por un estilo de vida compartido.

Además, se ha observado que en países desarrollados los niños pertenecientes a familias con bajos ingresos son los más vulnerables debido a dietas más pobres y bajos recursos (Lobstein et al., 2004).

### **1.3.1.2. Factores dietéticos**

La dieta, como componente del balance energético, tiene especial interés en el desarrollo de obesidad. No obstante, la evidencia es inconsistente respecto a la relación entre el aumento de riesgo de obesidad y el aporte de determinados nutrientes o la ingesta de alimentos concretos (Ambrosini, 2014). El conjunto de varias prácticas dietéticas, conocido como patrón dietético, aporta más información ya que posiblemente es lo que conlleva un aumento de la grasa corporal (Ambrosini, 2014).

Los patrones dietéticos caracterizados por ser altos en grasa y azúcares simples, bajos en fibra, y con elevado consumo de alimentos de alta densidad energética y bajo consumo de frutas y verduras,

predisponen a los niños y adolescentes a sobrepeso y obesidad (Ambrosini, 2014; Ambrosini, Johns, Northstone, Emmett, & Jebb, 2016). Además, las dietas caracterizadas por una alta densidad energética se han relacionado con mayor riesgo de obesidad abdominal y baja adherencia a la dieta mediterránea (Schröder et al., 2013), la cual en su forma tradicional (rica en frutas, verduras, granos enteros, legumbres, frutos secos, pescado, productos lácteos bajos en grasa, y cuya principal fuente de grasa es el aceite de oliva) se ha asociado a menor riesgo de obesidad y sobrepeso en niños (Tognon et al., 2014). Sin embargo, este patrón dietético es cada vez menos común en niños de la región mediterránea (Tognon et al., 2014).

Otro patrón dietético que disminuye el riesgo de exceso de grasa corporal es aquel basado en productos de origen vegetal (Lin, Mouratidou, et al., 2015; Matthews, Wien, & Sabaté, 2011), ya que se han observado asociaciones inversas entre la frecuencia de consumo de cereales, frutos secos y verduras y el riesgo de presentar sobrepeso y obesidad (Matthews et al., 2011) y entre el aporte de proteína vegetal y el z-score del IMC (zIMC) y el porcentaje de grasa corporal (%GC) (Lin, Mouratidou, et al., 2015). Además, un mayor consumo de productos de granos enteros no refinados se relaciona con menor riesgo de ECV, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y algunos tipos de cáncer, además de presentar mejor salud digestiva y probablemente menor IMC y ganancia de peso con el tiempo (Seal & Brownlee, 2015).

La mayor evidencia científica entre la ingesta de un determinado alimento y el riesgo de obesidad se encuentra en el consumo de bebidas azucaradas. Los estudios más recientes indican que existe una relación directa entre el consumo de estas bebidas y ganancia de peso, sobrepeso y obesidad (Keller & Bucher Della Torre, 2015; Luger et al., 2017) o que su ingesta tiene un efecto positivo en medidas antropométricas (peso e IMC) tanto en niños como en adultos (Luger et al., 2017). Las consecuencias del consumo de estas bebidas no son solo sobre el exceso de peso, sino que también se ha observado su asociación con factores de riesgo cardiovascular, habiéndose observado mayores niveles de ácido úrico y mayor tensión arterial sistólica (TAS) a mayor consumo de bebidas azucaradas (Nguyen, Choi, Lustig, & Hsu, 2009). Además, en niños y adolescentes con obesidad el aporte dietético de azúcares añadidos también ha sido relacionado con menor nivel de colesterol HDL (col-HDL), y mayor de triglicéridos (TG), insulina en ayunas e índice HOMA de resistencia a la insulina (*'homeostatic model assessment of insulin resistance'*) (Welsh, Sharma, Cunningham, & Vos, 2011).

En particular, la fructosa ha sido señalada como la principal causa del exceso de peso (Bray, Nielsen, & Popkin, 2004) y del daño metabólico asociado a la ingesta de bebidas azucaradas (Gugliucci et al., 2016; Nguyen et al., 2009; O'Sullivan et al., 2014). En niños y adolescentes con obesidad su ingesta se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar hígado graso no alcohólico (O'Sullivan et al., 2014), y la

reducción del aporte de fructosa en la dieta manteniendo un aporte energético habitual mejora los marcadores de riesgo cardiovascular (Gugliucci et al., 2016).

Por último, un hábito cuya relación con la obesidad ha sido ampliamente estudiada es saltarse el desayuno, ya que parece incrementar la probabilidad de presentar exceso de peso (Blondin, Anzman-Frasca, Djang, & Economos, 2016), posiblemente debido a un aumento del apetito en las horas siguientes y/o a la selección de alimentos de alta densidad energética (Agostoni et al., 2011). A pesar de la existencia de una asociación entre saltarse el desayuno y la obesidad tanto en adultos como niños y adolescentes, no es posible establecer una relación causal (Betts et al., 2016; Blondin et al., 2016). No obstante, sí que existe la posibilidad de que desayunar tenga un efecto en prevenir el aumento de la adiposidad en niños, pero estudios más rigurosos son necesarios (Blondin et al., 2016).

Respecto a los nutrientes de la dieta, como ya se ha comentado, no se ha observado que un único nutriente específico sea responsable del desarrollo de la obesidad, sino que posiblemente sea el conjunto de la dieta (el patrón dietético) lo que aumenta el riesgo de desarrollar un exceso de peso (Agostoni et al., 2011). Sin embargo, se ha observado que la ingesta de hidratos de carbono simples se relaciona con obesidad, mientras que los hidratos de carbono complejos pueden tener un efecto protector (Agostoni et al., 2011); que una dieta alta en proteínas y baja en grasas se asocia a un rebote adiposo temprano,

relacionado positivamente al desarrollo de obesidad (Agostoni et al., 2011); que el aporte de proteína de origen animal, y no la vegetal, juega un rol en el desarrollo de sobrepeso y obesidad (Agostoni et al., 2011; Lin, Mouratidou, et al., 2015); y que el aporte de calcio también parece tener cierta relación con el desarrollo de obesidad, sin embargo los estudios son inconsistentes (Agostoni et al., 2011).

### **1.3.1.3. Actividad física y sedentarismo**

La AF como parte del gasto energético diario constituye un componente del desbalance energético, y se considera un factor importante en el desarrollo de obesidad. La OMS recomienda que los niños y adolescentes de entre 5 y 17 años realicen al menos 60 minutos de AF diaria, incluyéndose actividades de tipo aeróbico y de intensidad vigorosa (World Health Organization, 2010). Recientemente se ha determinado que el 81% de los adolescentes de entre 11-17 años no alcanza este objetivo, siendo este porcentaje superior en las niñas que los niños (Guthold, Stevens, Riley, & Bull, 2020). En los niños más pequeños, el porcentaje es más bajo y se estima que el objetivo lo alcanza un 42% de los niños de entre 6 y 11 años (Troiano et al., 2008), habiéndose observado que el tiempo dedicado a AF disminuye con la edad (Nader, Bradley, Houts, McRitchie, & O'Brien, 2008).

En este mismo ámbito y respecto a la intensidad de la AF, estudios observacionales (Strath, Pfeiffer, & Whitt-Glover, 2012; Tudor-Locke et al., 2011) llevados a cabo en esta población observan

que la AF de tipo moderada-vigorosa (AFMV) es baja, el tiempo de actividad sedentaria y AF ligera es alto, y que la AF tiende a disminuir a partir de los 12 años.

La evidencia científica demuestra la existencia de una relación inversa y significativa entre la AF y el peso corporal, la masa grasa y obesidad en niños y adolescentes (Miguel-Berges, Reilly, Moreno-Aznar, & Jiménez-Pavón, 2018). A su vez, se ha observado que los niños con obesidad dedican menos tiempo a AF que los niños normopeso, sin encontrarse diferencias en el gasto energético total (GET) (Ekelund et al., 2002). Así, existe una posibilidad de causa bidireccional que sugiere que los niños con obesidad dedican menos tiempo a AF y gastan menos energía relacionada con la misma. Hjorth et al. (Hjorth et al., 2014), observó que la AF total y el tiempo dedicado a AFMV inicial no predecía cambios en la grasa corporal a los 3-6 meses de seguimiento. No obstante, el contenido graso corporal inicial sí predecía positivamente el tiempo sedentario, y negativamente el gasto energético por AF (GAF) y la AFMV.

Adicionalmente, estudios transversales han constatado que la AFMV está inversamente relacionado con factores de riesgo cardiometabólicos (circunferencia de la cintura (CC), insulina en ayunas, TG, col-HDL y TAS) independientemente del tiempo sedentario y del peso corporal (Banks et al., 2012; Ekelund et al., 2012). Estudios longitudinales observan que un mayor nivel de AFMV se asocia a menor riesgo cardiometabólico y de obesidad (Stamatakis

et al., 2015) así como un efecto protector frente al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) independientemente del peso corporal (Peplies et al., 2016).

Por último, se ha descrito que la AF puede disminuir la predisposición genética a presentar obesidad en adultos (Kilpeläinen et al., 2011), y que alcanzar los niveles recomendados de AF puede atenuar el efecto de determinados polimorfismos genéticos relacionados con alteraciones de la TAS en adolescentes (Ferreira De Moraes et al., 2014).

En este contexto, el aumento del sedentarismo tiene también un papel relevante en la disminución del gasto energético diario, habiéndose observado que los adolescentes invierten la mayor parte de su tiempo despiertos en actividades de tipo sedentarias (Moreno et al., 2014). No obstante, no se ha observado una relación independiente entre el tiempo sedentario y factores de riesgo cardiovascular, siendo el tiempo dedicado a AFMV lo que mejor se asocia con factores de riesgo cardiovascular y obesidad (Kwon, Burns, Levy, & Janz, 2013). En la misma línea, una revisión de revisiones reciente concluye que la asociación entre el sedentarismo y la adiposidad en niños y adolescentes es muy baja y que no existe evidencia para afirmar que dicha relación sea causal (Biddle, García Bengoechea, & Wiesner, 2017).

El tiempo dedicado a ver la televisión ha sido utilizado en varios estudios como un marcador de tiempo dedicado a actividades

sedentarias. Revisiones indican la existencia de una asociación entre ver la televisión y grasa corporal (S. J. Marshall, Biddle, Gorely, Cameron, & Murdey, 2004; Rey-López, Vicente-Rodríguez, Biosca, & Moreno, 2008) aunque la magnitud del efecto es pequeña para ser considerado de relevancia clínica (S. J. Marshall et al., 2004). Entre los mecanismos sugeridos para explicar esta asociación se incluyen el desplazamiento de la AF, el efecto de la publicidad relacionada con productos alimentarios, el aumento de la ingesta en ausencia de hambre y de la ingesta producida por la distracción mientras se ve la televisión, habiéndose observado una relación positiva entre las horas de pantalla diarias y el consumo de alimentos altos en grasa, azúcares simples y sal, y menor consumo de frutas y verduras (Börnhorst et al., 2015).

#### **1.3.1.4. Calidad y duración del sueño**

Existe evidencia para relacionar la menor duración del sueño con aumento del riesgo de obesidad en la edad pediátrica (Chen, Beydoun, & Wang, 2008), habiéndose observado que los niños que no duermen las horas recomendadas para su edad tienen un aumento significativo del riesgo de desarrollar obesidad (Chen et al., 2008).

Los mecanismos que median esta asociación no parecen estar del todo claros. Según una revisión reciente (Felső, Lohner, Hollódy, Erhardt, & Molnár, 2017), la asociación parece clara entre menos horas de sueño y el desarrollo de RI, sedentarismo y patrones



dietéticos no saludables; pero es más incierta respecto a la AF, tiempo de pantallas, y cambios en los niveles de grelina y leptina. Así, la disminución de las horas de sueño ha sido relacionada con mayor tamaño de raciones, mayor sensación de hambre, selección de alimentos altos en calorías, y mayor ingesta de bebidas azucaradas (Gohil & Hannon, 2018).

Adicionalmente, la evidencia sugiere la existencia de una asociación entre la calidad del sueño y el riesgo de obesidad, independientemente de la duración del sueño (Fatima, Doi, & Mamun, 2016). Así, se ha observado un mayor riesgo de obesidad asociado a mayor latencia al inicio del sueño, más alteraciones del sueño, despertares recurrentes y menor eficiencia del sueño, independientemente de la duración del sueño en jóvenes (Fatima et al., 2016), pero en niños más pequeños no parece existir dicha asociación.

#### **1.3.1.5. Factores pre- y peri-natales**

Los primeros 1000 días de vida se consideran relevantes para el origen de la obesidad, ya que en esta etapa (desde la concepción hasta los 2 años de edad) existen factores que pueden aumentar el riesgo de presentar un exceso de grasa corporal en la infancia y adolescencia (Woo Baidal et al., 2016).

En esta etapa, los factores de riesgo de obesidad con mayor evidencia científica son un IMC materno elevado previo al embarazo, la exposición prenatal al tabaco, un aumento de peso excesivo de la madre durante la gestación, el peso al nacimiento elevado, una ganancia de peso acelerada durante la infancia, la lactancia artificial y la introducción temprana de la alimentación complementaria (Arenz, Ruckerl, Koletzko, & Von Kries, 2004; Badillo-Suárez, Rodríguez-Cruz, & Nieves-Morales, 2017; Weng, Redsell, Swift, Yang, & Glazebrook, 2012; Woo Baidal et al., 2016).

Así mismo, no solo el peso elevado al nacimiento se asocia con mayor riesgo de obesidad y sus comorbilidades en la edad adulta. Según la hipótesis de Barker, también conocida como la hipótesis del “fenotipo ahorrador”, la exposición a factores adversos durante la vida intrauterina, relacionados con un retraso del crecimiento intrauterino, se asocia con mayor riesgo en la vida adulta de enfermedades cardiometabólicas como DM2, obesidad, síndrome metabólico (SM) y ECV. Así, la combinación del bajo peso al nacimiento seguido de una aceleración en la ganancia de peso entre los 3-11 años de edad, predice mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA), DM2 y ECV (Barker, 1995; Barker, Eriksson, Forsén, & Osmond, 2002).

#### **1.3.1.6. Microbiota intestinal**

La infancia es un periodo crítico en el desarrollo de la microbiota intestinal, puesto que la colonización inicial está influenciada por el

tipo de parto (vaginal o cesárea) y la alimentación del recién nacido (lactancia materna o artificial) (Dos Santos Pereira Indiani et al., 2018). Principalmente, la microbiota intestinal se compone de bacterias del *phylum Firmicutes* y *Bacteroidetes* y su alteración (disbiosis) se ha asociado a obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, hígado graso no alcohólico, trastorno del espectro autista y DM2 (Nicolucci & Reimer, 2017).

En los niños y adolescentes con obesidad se ha observado una ratio elevada de *Firmicutes/Bacteroidetes* comparado con niños normopeso, así como bajas proporciones de *B. vulgaris* y altas de *Lactobacillus spp* (Bervoets et al., 2013). Se ha constatado que una dieta típica occidental, caracterizada por su alta densidad energética y con elevado aporte de grasas y azúcares, y disminuido de fibra, favorece la disbiosis (Nicolucci & Reimer, 2017).

No obstante, los mecanismos mediante los cuales se establece esta relación no están del todo claros y más estudios son necesarios para confirmarlo (Dos Santos Pereira Indiani et al., 2018).

### **1.3.2. Factores genéticos**

Factores genéticos hereditarios parecen ser responsables del 30-50% de la variación en la adiposidad (Kumar & Kelly, 2017). La obesidad más comúnmente observada en la edad pediátrica es la de tipo poligenético, siendo menos de un 1% la asociada a defectos de un

único gen (monogénica) y síndromes (tabla 2) (Kumar & Kelly, 2017; Speiser et al., 2005).

Los estudios de GWAS (*Genome Wide Association Studies*) han descrito variaciones en SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) en más de 100 genes implicados en la regulación del peso corporal, como FTO, MC4R, NERG1 o TMEM18 (Locke et al., 2015). No obstante, la variabilidad interindividual explicada por estos estudios es muy pequeña (Locke et al., 2015). La combinación de varias de estas alteraciones, junto a las modificaciones epigenéticas y los factores ambientales es lo que se conoce como obesidad poligenética, considerada el tipo más común de obesidad infantil (G. A. Martos-Moreno, Serra-Juhé, Pérez-Jurado, & Argente, 2017).

### **1.3.3. Factores epigenéticos**

Factores nutricionales y ambientales se relacionan con cambios epigenéticos en el ADN. Estas modificaciones son reversibles y se deben a modificaciones químicas del ADN, que no alteran su secuencia pero sí su expresión (Van Dijk, Molloy, Varinli, Morrison, & Muhlhausler, 2015). Los procesos epigenéticos que se han descrito incluyen la metilación del ADN y la modificación de las histonas del ADN mediante acetilación o metilación (Van Dijk et al., 2015).

En la actualidad la modificación epigenética más estudiada relacionada con la obesidad es la metilación de genes específicos del

ADN, entre los cuales se incluyen genes implicados en la obesidad, en el control y/o metabolismo del apetito, señalización de la insulina, inmunidad, crecimiento, regulación del ritmo circadiano e impronta genética (Van Dijk et al., 2015). Cabe considerar que dada la metodología de los estudios que analizan estas marcas epigenéticas (estudios transversales), no es posible establecer si la asociación entre la metilación de un gen específico es causa o consecuencia de la obesidad (Van Dijk et al., 2015).

Por otro lado, las investigaciones respecto a la modificación de las histonas son menos numerosas, pero sugieren que sí existe relación con el desarrollo de obesidad o mayor susceptibilidad a padecerla (Van Dijk et al., 2015).

Por último, modificaciones epigenéticas de secuencias de micro-RNA han sido también relacionadas con la obesidad (Mansego, García-Lacarte, Milagro, Marti, & Martínez, 2017). Nuevamente, si estas modificaciones son causa o consecuencia de la obesidad no se conoce con claridad y más estudios deben ser llevados a cabo.

#### **1.4. Comorbilidades**

El exceso de adiposidad que implica la obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de ECV, mediada por la asociación de la obesidad con factores de riesgo cardiometabólicos y cardiovasculares (tabla 3) (McCrindle, 2015). La obesidad también se asocia a otros

trastornos endocrinos, respiratorios, musculo-esqueléticos y psicosociales (tabla 3) (Kumar & Kelly, 2017).

### **1.4.1. Cardiometabólicas**

#### **1.4.1.1. Resistencia a la insulina**

Desde un punto de vista biológico, se entiende por RI a la disminución del efecto de la insulina en uno o más de sus tejidos diana (páncreas, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo), dando como resultado un incremento compensatorio de la insulina circulante (mediante el aumento de la secreción de insulina por el páncreas y disminución del aclaramiento de insulina por el hígado) con la finalidad de mantener la homeostasis de la glucosa (Weiss & Hagman, 2018). Se considera el punto de unión entre la obesidad y la mayoría de sus comorbilidades asociadas, así como la desencadenante de las alteraciones del metabolismo de la glucosa, DM2 y ECV (Maffeis & Morandi, 2018; Weiss et al., 2004; Weiss & Hagman, 2018).

**Tabla 3. Comorbilidades de la obesidad infantil**

<b>Comorbilidades cardiometabólicas</b>
Resistencia a la insulina Prediabetes Diabetes Mellitus tipo 2 Hipertensión Dislipemia Síndrome metabólico
<b>Comorbilidades cardiovasculares</b>
Disfunción endotelial Rigidez arterial Aumento grosor íntima-media Alteraciones estructura y función cardíaca
<b>Enfermedad hepática</b>
Hígado graso no alcohólico
<b>Trastornos endocrinos</b>
Adelanto de la maduración sexual Crecimiento lineal acelerado Hiperandrogenismo Síndrome de ovario poliquístico
<b>Trastornos respiratorios</b>
Asma Apnea obstructiva del sueño Hipoventilación alveolar
<b>Trastornos músculo-esqueléticos</b>
Problemas de movilidad Dolor de articulaciones inferiores Genu valgo Enfermedad de Blount
<b>Trastornos psicosociales</b>
Baja autoestima Ansiedad Depresión Reducción calidad de vida

Adaptado de Kumar et al. (Kumar & Kelly, 2017)

El efecto de la RI en los tejidos sensibles a la hormona no es uniforme y tiene como consecuencia distintas alteraciones (Weiss & Hagman, 2018):

- Tejido adiposo: favorece la lipólisis, lo cual conlleva una liberación exagerada de ácidos grasos libres (AGL); estos AGL juegan un papel importante en el desarrollo de RI en el músculo e hígado y pueden también inducir disfunción en las células  $\beta$  del páncreas
- Hígado: reducción del efecto supresor de la insulina sobre la gluconeogénesis, aumentando la producción de glucosa hepática; la RI hepática se asocia a mayor depósito de grasa intrahepática (esteatosis)
- Músculo: disminución de la captación de glucosa y síntesis de glucógeno muscular, y aumento del depósito de grasa intramiocelular

En conjunto estas alteraciones suponen un aumento de la glucosa y de los AGL circulantes, considerados marcadores típicos de RI (Weiss & Hagman, 2018).

En el desarrollo de la insulino-resistencia, la obesidad y el exceso de grasa corporal que conlleva se consideran un factor clave, habiéndose observado una relación inversa entre la adiposidad total y la sensibilidad a la insulina. Así, la adiposidad se considera el principal determinante de RI en niños de distintas edades, sexo, y etnia (J. M.



Lee, Okumura, Davis, Herman, & Gurney, 2006). El estado de inflamación crónica de bajo grado asociado a la obesidad parece ser clave en este proceso. Se ha observado que el tejido adiposo de niños con obesidad se caracteriza por hipertrofia de adipocitos, asociada a inflamación sistémica y RI independientemente de la grasa corporal e IMC (Landgraf et al., 2015). Adicionalmente, el tejido adiposo de estos niños ha sido caracterizado por hiperproliferación de células de la fracción estromal vascular, infiltración de macrófagos y capacidad lipolítica alterada, que junto a la hipertrofia, refuerza la idea de inflamación del tejido adiposo y RI (Landgraf et al., 2015).

Parece ser que, más que el exceso de adiposidad general, es la distribución de esta grasa en el organismo la implicada en el desarrollo de la RI (Weiss & Hagman, 2018). Así, la acumulación de grasa visceral o intra-abdominal y grasa ectópica (principalmente en el hígado, el músculo y el epicardio) predice el desarrollo de RI en esta población (Maffei & Morandi, 2018; Weiss & Hagman, 2018).

Respecto a la **grasa visceral**, algunos autores indican que el desarrollo de RI está determinado por la ratio entre el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo y no por la cantidad absoluta de grasa visceral per se, pudiendo ser la grasa subcutánea neutral o incluso protectora frente a esta alteración (Maffei & Morandi, 2018). Así, una ratio elevada ha sido relacionada con mayor depósito de grasa intrahepática y menor sensibilidad a la insulina (Taksali et al., 2008). No obstante, parece ser que el desarrollo de RI asociado a la grasa

visceral tiene mayor importancia en la fase final de la pubertad o en la etapa post-puberal, siendo menos importante en la pre-pubertad, especialmente cuando el grado de obesidad no es muy alto (Maffeis & Morandi, 2018).

El papel de la **grasa ectópica**, especialmente aquella acumulada en el hígado en forma de hígado graso no alcohólico, es complejo y bidireccional. Por un lado, la RI promueve la síntesis insulino-independiente de TG en el hígado a partir de los AGL circulantes, a la vez que activa la lipogénesis de novo insulino-dependiente, promoviendo la acumulación de grasa; por otro lado, la esteatosis hepática en sí causa inflamación local y sistémica e insulino-resistencia (Maffeis & Morandi, 2018). Así, en niños y adolescentes la obesidad se ha asociado a la presencia de esteatosis hepática y esta, a su vez, correlaciona con RI desde la edad prepuberal en adelante, incluso cuando es ajustado por la adiposidad (Maffeis & Morandi, 2018).

El papel de la acumulación de grasa en el músculo y en el epicardio en niños y adolescentes con obesidad en el desarrollo de RI no parece estar del todo claro ya que los estudios no permiten determinar que la asociación sea independiente de la adiposidad general (Maffeis & Morandi, 2018).

No obstante, no todos los individuos con obesidad van a desarrollar RI ya que factores genéticos y epigenéticos parecen ser responsables de la presencia y gravedad de esta alteración (Weiss & Hagman, 2018). Adicionalmente, determinadas condiciones

fisiológicas y etapas del desarrollo implican también un estado de RI transitoria, como el caso de la pubertad y el embarazo (Weiss & Hagman, 2018).

Además de la obesidad, otros factores se relacionan también con mayor riesgo de RI, como pueden ser adrenaquia y síndrome de ovario poliquístico en niñas, ser pequeño para la edad gestacional al nacimiento, ser hijo de madre con obesidad, con DM2 o diabetes gestacional, o la inactividad física en la infancia (Zeitler et al., 2014).

Para la determinación de la RI el '*gold standard*' es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. No obstante, es un método invasivo, arduo y que requiere mucho tiempo, por lo que habitualmente su uso no es frecuente en pacientes pediátricos (Levy-Marchal et al., 2010). En su lugar, los métodos basados en la insulina y la glucosa en ayunas o derivados de pruebas de tolerancia oral a la glucosa son más utilizados en investigación y en la práctica clínica diaria (Levy-Marchal et al., 2010). En particular, el índice HOMA, el índice QUICKI (*quantitative insulin-sensitivity check index*), y la ratio insulina/glucosa en ayunas son los métodos basados en parámetros en ayunas más utilizados (Van Der Aa, Knibbe, Boer, & Van Der Vorst, 2017). No obstante, no existe consenso respecto a qué método es más útil o cuales son los puntos de corte concretos para determinar RI en niños y adolescentes (Levy-Marchal et al., 2010; Van Der Aa et al., 2017).

Dada la variabilidad en la definición de RI, la prevalencia en población pediátrica general varía entre el 3,1-44,0%, siendo mayor en

niñas que en niños y aumentando en aquellos afectos de sobrepeso y obesidad (Van Der Aa, Fazeli Farsani, Knibbe, De Boer, & Van Der Vorst, 2015) en quienes se estima que el riesgo de presentar RI es 9 y 13 veces superior al de niños y niñas normopeso, respectivamente (Caserta et al., 2010). Aproximadamente, un 35-40% de los niños con obesidad españoles (López-Capapé et al., 2006), y un 50% de los niños con obesidad en Estados Unidos presentan RI (J. M. Lee et al., 2006).

#### **1.4.1.2. Prediabetes**

El término prediabetes engloba una amplia gama de manifestaciones relacionadas con la alteración del metabolismo de la glucosa, incluyendo alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa, niveles altos de hemoglobina glicada (HbA1c), o una combinación de estas (American Diabetes Association, 2017). Según la *American Diabetes Association* se define la alteración de la glucosa en ayunas como el valor de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dL, la intolerancia a la glucosa como el nivel de glucosa entre 140-199 mg/dL a las dos horas tras la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, y la HbA1c alta cuando es del 5,7-6,4% (American Diabetes Association, 2017). Según la OMS, se define la alteración de glucosa en ayunas como valores de glucosa superiores a 110 mg/dL (Weiss et al., 2017).

Cualquiera de estas condiciones, ya sea en la infancia o en la adolescencia, han sido asociadas a obesidad (especialmente a aquella

de tipo abdominal o visceral), dislipemia con TG elevados y bajo col-HDL, e HTA (American Diabetes Association, 2017), y suponen un aumento de riesgo de desarrollar DM2 y ECV (Weiss et al., 2017).

El inicio del diagnóstico de prediabetes en niños y adolescentes se ha relacionado con el aumento de la prevalencia de obesidad en esta población. No obstante, las distintas alteraciones que se engloban dentro de la prediabetes, así como la variedad en la definición de cada una de ellas, suponen que su prevalencia sea muy variable (Weiss et al., 2017). En niños con obesidad la prevalencia de alteración de la glucosa en ayunas se ha estimado del 1-17% en países europeos y del 15-46% en Estados Unidos, y la de intolerancia a la glucosa del 1-30% (Weiss et al., 2017).

#### **1.4.1.3. Diabetes mellitus tipo 2**

El desarrollo de DM2 en niños y adolescentes se considera un tema de gran importancia y preocupación en salud pública (Zeitler et al., 2014). La DM2 ocurre cuando la secreción de insulina no es suficiente para alcanzar la demanda aumentada derivada de la RI, llevando a deficiencia de insulina e hiperglucemia. Habitualmente se asocia a obesidad y alteraciones metabólicas, características de la RI, como son dislipemia, HTA, acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico e hígado graso no alcohólico (Mayer-Davis et al., 2018; Zeitler et al., 2014).

La *American Diabetes Association* define la diabetes mellitus como los niveles de glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dL, o glucosa  $\geq 200$  mg/dL tras 2 horas post-test de tolerancia oral a la glucosa, o HbA1c  $\geq 6,5\%$ , o glucosa en plasma en cualquier momento  $\geq 200$  mg/dL en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica (American Diabetes Association, 2017).

Los niños y adolescentes con obesidad, de determinados grupos étnicos y trasfondo genético, y con historia familiar de DM2, son los que presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Mayer-Davis et al., 2018). Estudios demuestran que más del 85% de los niños con DM2 presentan sobrepeso u obesidad (Pulgaron & Delamater, 2014) y se estima que su incidencia es de 1-5 casos por cada 1000 niños (Mayer-Davis et al., 2018). Cabe considerar que el desarrollo de DM2 en la edad pediátrica ocurre más frecuentemente durante la segunda década de vida, con una edad al diagnóstico media de 13,5 años, la cual coincide con el pico de RI asociado al desarrollo puberal, y raramente se produce antes de la pubertad (Zeitler et al., 2014). Además, la prevalencia es mayor en determinadas razas y etnias como pueden ser afro-americanos, indio-americanos, hispanos/latinos, y asiático-americanos (American Diabetes Association, 2017).

#### **1.4.1.4. Hipertensión arterial**

La HTA se considera un factor de riesgo importante en el desarrollo de disfunción endotelial, rigidez arterial, e implica mayor riesgo de ECV y enfermedad renal (Flynn et al., 2017).

Junto al incremento en la prevalencia de obesidad infantil, se ha observado un aumento en la prevalencia de HTA en población pediátrica (Flynn, 2013). Así, en población pediátrica general se estima que afecta al 3,5% de los niños, aumentando hasta un 3,8-24,8% en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad (Flynn et al., 2017). Así mismo, se ha observado que los niños con obesidad presentan medidas de tensión arterial (TA) más altas que los niños con normopeso, tanto sistólica (7,49 mmHg superior) como diastólica (4,06 mmHg) y TA ambulatoria (11,55 mmHg) (Friedemann et al., 2012). Los porcentajes de HTA aumentan al aumentar la adiposidad medida tanto mediante IMC como CC y otras medidas de adiposidad abdominal (Flynn et al., 2017).

Recientemente se han publicado definiciones actualizadas de las categorías de TA en población infantil (tabla 4), basadas en referencias para edad, sexo y talla en niños sanos (Flynn et al., 2017).

**Tabla 4. Definiciones de la clasificación de la tensión arterial en la infancia**

Niños de 1-13 años	
Tensión arterial normal	< percentil 90
Tensión arterial elevada	≥ percentil 90 a < percentil 95 o > 120/80 mmHg a < percentil 95 (el que sea menor)
Hipertensión estadio I	≥ percentil 95 a < percentil 95 + 12 mmHg o > 130/80 a 139/89 mmHg (el que sea menor)
Hipertensión estadio II	≥ percentil 95 + 12 mmHg o ≥ 140/90 (el que sea menor)
Adolescentes mayores de 13 años	
Tensión arterial normal	<120/<80 mmHg
Tensión arterial elevada	120/<80 a 129/<80 mmHg
Hipertensión estadio I	130/80 a 139/89 mmHg
Hipertensión estadio II	≥140/90 mmHg

Adaptado de Flynn et al. (Flynn et al., 2017)

#### 1.4.1.5. Dislipemia

Las alteraciones en los lípidos son comunes en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. Se ha observado que estas alteraciones están estrechamente relacionadas con la acumulación de grasa visceral (especialmente de grasa ectópica en el hígado) y derivan de la RI y de las altas concentraciones de AGL circulantes (McCordle, 2018). Estas últimas conllevan un aumento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG, lo cual implica



un aumento de TG en el perfil lipídico que a su vez conlleva cambios en otras partículas lipídicas. Así, se da un aumento del aclaramiento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un aumento en el número de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que a su vez son más pequeñas y densas, y por lo tanto más aterogénicas (McCrimdle, 2018).

La dislipemia en niños con obesidad se caracteriza por concentraciones elevadas de TG, y partículas LDL pequeñas y densas, y bajas de col-HDL (Friedemann et al., 2012; Klop, Elte, & Cabezas, 2013; McCrimdle, 2018). Otras alteraciones asociadas a la obesidad que aumentan el riesgo metabólico se presentan en la tabla 5.

***Tabla 5. Alteraciones lipídicas asociadas a obesidad***

Aumento de AGL plasmáticos
Lipemia postprandial
Aumento de colesterol VLDL en plasma
Aumento de partículas remanentes en plasma
Colesterol no-HDL elevado
Triglicéridos séricos elevados
Aumento del número de partículas LDL pequeñas y densas
Apolipoproteína-B elevada
Concentración reducida de colesterol HDL
Ratio triglicéridos/colesterol-HDL elevada
Presencia de partículas de HDL pequeñas y densas
Disminución de apolipoproteína A-1
Aumento de apolipoproteína C-III

Adaptado de McCrimdle (McCrimdle, 2018)

#### **1.4.1.4. Síndrome metabólico**

Se entiende por SM a un estado de RI asociado a un aumento del riesgo de ECV. Ha sido definido por un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, dislipemia aterogénica e HTA, y se asocia a mayor riesgo de desarrollar DM2 (Johnson & Weinstock, 2008). En la actualidad no se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos subyacentes que llevan a que se produzcan estas alteraciones, pero se propone la reducción en la sensibilidad a la insulina como el factor causal común (Weiss et al., 2004).

Los criterios establecidos para el diagnóstico de SM en población adulta son diversos; no obstante, las variaciones fisiológicas en los puntos de corte al tener en cuenta la edad y el desarrollo puberal dificulta su definición y aplicación en población pediátrica (Reinehr, 2016). Con la finalidad de solventar esta situación, se han propuesto definiciones para niños basadas en aquellas establecidas para adultos (tabla 6). Sin embargo, no existe en la actualidad consenso respecto a cuál es la definición más aconsejable y que debería utilizarse en niños (Reinehr, 2016). La más utilizada es la propuesta por la *International Diabetes Federation* (IDF) (Reinehr, 2016).

**Tabla 6. Definiciones de síndrome metabólico propuestas en la edad pediátrica**

ATP III (Cook, Weitzman, Auinger, Nguyen, & Dietz, 2003)
<p><b>Adolescentes</b></p> <p>≥3 de 5 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Circunferencia de la cintura ≥percentil 90 para edad y sexo</li> <li>· Tensión arterial ≥percentil 90</li> <li>· Triglicéridos ≥110 mg/dL</li> <li>· Colesterol-HDL ≤40 mg/dL</li> <li>· Glucosa en ayunas ≥100 mg/dL</li> </ul>
IDF (Zimmet et al., 2007)
<p><b>10-16 años</b></p> <p>Circunferencia de la cintura ≥percentil 90 o punto de corte de adultos (el que sea más bajo) + 2 o más criterios de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· TAS ≥130 o TAD ≥85 mmHg</li> <li>· Triglicéridos ≥150 mg/dL</li> <li>· Colesterol HDL &lt;40 mg/dL</li> <li>· Glucosa en ayunas ≥100 mg/dL o DM2 conocida</li> </ul> <p><b>≥16 años (criterio de adultos)</b></p> <p>Circunferencia de la cintura ≥94 cm en niños, ≥80 en niñas + 2 o más criterios de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· TAS ≥130 o TAD ≥85 mmHg (o tratamiento de HTA previa)</li> <li>· Triglicéridos ≥150 mg/dL o tratamiento específico para triglicéridos elevados</li> <li>· Colesterol HDL &lt;40 mg/dL (en niños), &lt;50 mg/dL (en niñas) o tratamiento específico para bajo colesterol HDL</li> <li>· Glucosa en ayunas ≥100 mg/dL o DM2 conocida</li> </ul>

Se estima que la prevalencia de SM en población pediátrica general es del 3,3%, siendo mayor en niños y adolescentes con sobrepeso (11,9%) y obesidad (29,2%). Además, la prevalencia parece

ser mayor en niños (5,1%) que en niñas (3,0%) y mayor en adolescentes o niños mayores (5,6%) que en los más pequeños (2,9%) (Friend, Craig, & Turner, 2013). En particular, en España, se estima que la prevalencia de SM en población adolescente es del 3,8% siguiendo el criterio establecido por la IDF, aumentando a un 7,8% en niños con sobrepeso y a 28,6% en aquellos que presentan obesidad (Galera-Martínez et al., 2015). Se ha demostrado que la prevalencia de SM aumenta con el nivel de obesidad y cada elemento del SM empeora con el aumento del grado de obesidad (Weiss et al., 2004).

#### **1.4.2. Cardiovasculares**

En la edad pediátrica la obesidad y los factores de riesgo cardiometabólico asociados se han visto relacionados con cambios estructurales y funcionales vasculares indicativos de aterosclerosis temprana, así como alteraciones de la estructura cardíaca (McCrindle, 2015).

A pesar de que las manifestaciones clínicas de ECV se presentan en la edad adulta, el proceso aterosclerótico se inicia en la infancia debido a la acumulación de colesterol y lípidos en la íntima de la pared arterial (Panchangam, Merrill, & Raghuvver, 2018). El consiguiente depósito de calcio y colágeno y la disminución de elastina en la pared conllevan, con el paso del tiempo, la disminución de la rigidez de las arterias siendo la obesidad, junto con sus comorbilidades como la HTA,

la DM2 y la dislipemia factores que aceleran este proceso (Panchangam et al., 2018). Así, los cambios estructurales y funcionales de las arterias afectan a la función endotelial, a la rigidez arterial y al grosor íntima-media (GIM).

Existen técnicas no invasivas para evaluar la salud vascular en pacientes pediátricos que incluyen la valoración de la función endotelial mediante dilatación mediada por flujo (DMF), la evaluación de la función y estructura vascular mediante la medida de la rigidez arterial, y el análisis estructural de las arterias mediante la medida del GIM de la arteria carótida (Panchangam et al., 2018).

#### **1.4.2.1. Función endotelial**

La función endotelial hace referencia a la habilidad del endotelio arterial para responder frente al estrés y liberar óxido nítrico (Mendizábal & Urbina, 2017). El daño del endotelio es un indicador clínico temprano de aterosclerosis y daño vascular, que en adultos se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente (Mendizábal & Urbina, 2017).

El método más ampliamente usado para la valoración de la función endotelial es la DMF que mide la respuesta vasodilatadora al aumento de flujo de sangre en la arteria braquial (Aggoun, Szezepanski, & Bonnet, 2005). Consiste en la valoración del diámetro del vaso antes y después de una compresión de la arteria braquial con

manguito de presión a presión supradiastólica (Aggoun et al., 2005). En adultos, la disminución de la DMF se ha visto asociada a mayor riesgo cardiovascular (Urbina, Williams, et al., 2009) .

En el caso de la población pediátrica, la variabilidad de resultados obtenidos no permite obtener información clara respecto a la asociación entre la DMF y la obesidad (Mendizábal & Urbina, 2017). Por un lado, algunos estudios observan menor DMF en niños con obesidad (Tounian et al., 2001; Woo et al., 2004), siendo peor a mayor adiposidad (Miniello et al., 2014; Woo et al., 2004) y habiéndose relacionado inversamente con el índice HOMA (Miniello et al., 2014). Mientras que, por otro lado, otros estudios observan una relación positiva (Ryder et al., 2016).

#### **1.4.2.2. Rigidez arterial**

Las propiedades biofísicas de las arterias que han sido estudiadas como marcadores de cambio estructural son la compliance arterial, la distensibilidad o elasticidad y la rigidez arterial (Urbina, Williams, et al., 2009).

La rigidez arterial es una propiedad dinámica dependiente de la estructura y función vascular y de la TA (Urbina, Williams, et al., 2009). En particular, la TA es el mayor determinante de la rigidez de forma que si aumenta también lo hace la rigidez (Urbina, Williams, et al., 2009). Por otro lado, la compliance arterial es la capacidad de los vasos

de responder a cambios de volumen de sangre en respuesta a la contracción cardíaca (Brar, 2016), y la distensibilidad es el recíproco a la rigidez arterial, ya que mide las propiedades elásticas de las arterias (Urbina, Williams, et al., 2009). Las arterias centrales tienen una elasticidad relativamente alta como resultado de la elevada ratio elastina-colágeno y la influencia disminuida del tono del músculo liso (Urbina, Williams, et al., 2009). La medida de la rigidez de las arterias centrales (aorta y carótida) es no invasiva y fácilmente reproducible, y es considerada de las primeras manifestaciones detectables de rigidez vascular (Cote et al., 2015).

De forma resumida, las técnicas no invasivas de medidas de la rigidez arterial se pueden clasificar en tres grupos: medida de la velocidad de onda de pulso (VOP), cálculos de la variación del diámetro o área de una arteria respecto a la presión de distensión, y análisis de la onda de la presión arterial (Urbina, Williams, et al., 2009).

La VOP es considerada el '*gold standard*' y es un índice de rigidez vascular predictor de eventos cardiovasculares en la edad adulta (Aggoun et al., 2005). Se basa en la medición de la velocidad de propagación de la onda arterial que se inicia cuando el ventrículo izquierdo se contrae, generando una onda de pulso que se propaga en función de las propiedades elásticas de la pared de los vasos (Panchangam et al., 2018). Las técnicas no invasivas para la obtención de la VOP incluyen la utilización de transductores de presión,

ultrasonografía Doppler, tonometría de aplanación, imagen de resonancia magnética y oscilometría (Urbina, Williams, et al., 2009).

No obstante, existe cierto conflicto respecto a la asociación entre la obesidad en la edad pediátrica y el aumento de la rigidez de las arterias ya que algunos estudios han demostrado la existencia de esta relación (Ianzuzzi et al., 2004; Núñez et al., 2010; Shah et al., 2015; Urbina, Kimball, Khoury, Daniels, & Dolan, 2010; Urbina, Kimball, et al., 2009), mientras que otros no (Panchangam et al., 2018). Asimismo, ha sido asociada a HTA, DM2, e inactividad física (Panchangam et al., 2018). La relación con el estado de RI no parece estar claramente definida. Parece ser que juega cierto rol en la modulación de la rigidez arterial pero son otros factores de riesgo cardiovascular los determinantes más importantes de la salud vascular en niños obesos (Panchangam et al., 2018).

Dos meta-análisis recientes concluyen que los niños y adolescentes con obesidad presentan mayor rigidez arterial, al presentar mayor VOP (Cote et al., 2015; Hudson, Rapala, Khan, Williams, & Viner, 2015), índice  $\beta$  de rigidez de la carótida, e índice  $\beta$  de rigidez de la aorta (Cote et al., 2015).



### **1.4.2.3. Grosor íntima-media**

La remodelación de las grandes arterias puede ser evaluada mediante la medida del GIM de la arteria carótida común o de la aorta (Aggoun et al., 2005).

Varios son los estudios que se han llevado a cabo en las últimas décadas para valorar la relación entre la obesidad en edad pediátrica y el GIM, con resultados dispares (Cote, Harris, Panagiotopoulos, Sandor, & Devlin, 2013). Recientemente, un meta-análisis de estudios llevados a cabo en Europa y Estados Unidos concluye que la adiposidad está relacionada con un aumento del GIM en adolescentes pero no en pre-adolescentes de edad igual o inferior a 12 años (Park et al., 2015), pudiendo ser clave la duración de la enfermedad en el desarrollo de esta alteración.

Sin embargo, diversos autores observan un mayor GIM en escolares y adolescentes con obesidad al compararlo con controles normopeso (Al-Shorman, Al-Domi, & Al-Atoum, 2017; Atabek, Pirgon, & Kivrak, 2007; Bekdas et al., 2016; Dabas et al., 2017; Elkiran et al., 2013; Genoni et al., 2017; Ianuzzi et al., 2004; Reinehr, Kiess, De Sousa, Stoffel-Wagner, & Wunsch, 2006; Slyper et al., 2014; Woo et al., 2004) y se ha asociado de forma positiva a parámetros antropométricos como IMC (Al-Shorman et al., 2017; Bekdas et al., 2016; Dabas et al., 2017; Elkiran et al., 2013; Gooty et al., 2018; Reinehr, Kiess, et al., 2006), zIMC (Genoni et al., 2017; Slyper et al., 2014), CC (Al-Shorman et al., 2017; Dabas et al., 2017; Elkiran et al., 2013; Genoni et al.,

2017), circunferencia de la cadera (Al-Shorman et al., 2017) y %GC (Dabas et al., 2017; Elkiran et al., 2013; Reinehr, Kiess, et al., 2006). El grado de obesidad también parece influir en el GIM. Adolescentes con zIMC mayor de +3 DE presentaban un GIM mayor que aquellos con z-score entre +2 y +3 DE (Shah et al., 2015).

#### **1.4.2.4. Estructura y función cardíaca**

Los métodos de valoración de la estructura y función cardíaca pueden ser el electrocardiograma (ECG), la ecocardiografía, la ecocardiografía Doppler, el Doppler tisular, y la ecografía bidimensional por rastreo de manchas.

La obesidad infantil se ha asociado a hipertrofia, dilatación y disfunción ventricular (McCrindle, 2015). La mayoría de estudios que analizan el tamaño del corazón en niños y adolescentes con obesidad observan un aumento significativo de la dimensión de la aurícula y del ventrículo izquierdo. Se ha observado también mayor masa ventricular izquierda y mayor grasa en el epicardio, habiéndose encontrado asociaciones positivas entre ambos parámetros en niños con obesidad (Cote et al., 2013).

En niños con obesidad no solo se altera la estructura, sino que también se afecta la función cardíaca. Así, se ha observado tanto disfunción diastólica como sistólica, tanto en reposo como durante el ejercicio (Cote et al., 2013).

### **1.4.3. Enfermedad hepática**

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad crónica que se produce como resultado de la acumulación excesiva de grasa en el hígado (>5% en hepatocitos) no secundaria a trastornos genéticos ni metabólicos, infecciones, uso de medicación esteatogénica, consumo de alcohol, o malnutrición (Vos et al., 2017). En la población infantil se relaciona con RI, obesidad abdominal o generalizada, dislipemia caracterizada por niveles altos de TG y bajos de col-HDL, y SM (Vos et al., 2017).

Desde un punto de vista histológico, la enfermedad puede presentarse en forma de esteatosis hepática (aumento de la grasa en el hígado sin inflamación) o esteatohepatitis (aumento de la grasa en el hígado con inflamación lobular y daño hepatocelular) (Vos et al., 2017). Adicionalmente, puede presentarse con o sin fibrosis, pudiendo indicar un fenotipo más grave incluso en ausencia de esteatohepatitis (Vos et al., 2017).

Un estudio reciente ha estimado una prevalencia de hígado graso no alcohólico del 26% en escolares y adolescentes entre 9-17 años con obesidad; siendo la prevalencia mayor en niños (29,4%) que en niñas (22,6%) (Yu et al., 2019). Estudios previos determinan que la prevalencia de la enfermedad en niños y adolescentes con obesidad varía entre un 29-38%, y es mayor en niños que en niñas (Vos et al., 2017). Además, la prevalencia también varía según la raza/etnia,

siendo mayor el riesgo en niños caucásicos, asiáticos e hispanos (Vos et al., 2017).

#### **1.4.4. Consecuencias en la vida adulta**

La obesidad en la infancia y adolescencia se relaciona con obesidad en la edad adulta, existiendo evidencia suficiente para afirmar que la obesidad puede persistir entre estas dos etapas de la vida (A. S. Singh, Mulder, Twisk, van Mechelen, & Chinapaw, 2008). Se considera que cuatro de cada cinco adolescentes con obesidad continuarán teniendo problemas de exceso de grasa en su vida adulta (Freedman et al., 2005).

La obesidad en la edad pediátrica se relaciona, además, con mayor riesgo de enfermedades asociadas en la edad adulta. Comparados con adultos no-obesos en la infancia, aquellos que si presentan obesidad en ambas etapas de la vida tienen mayor riesgo de presentar DM2, HTA, colesterol LDL (col-LDL) elevado, col-HDL disminuido, TG elevados y aumento del GIM. Sin embargo, aquellos individuos que no presentan obesidad de adultos, pero si tenía un exceso de adiposidad en la infancia, presentan un riesgo similar al de aquellas personas con un IMC dentro de la normalidad desde la infancia a la adultez (Jounala et al., 2011).

Se ha determinado también que la obesidad infantil se asocia con enfermedad coronaria en la edad adulta, pero la evidencia es

escasa respecto al efecto que pueda tener independientemente del IMC en la edad adulta de forma que no está claro si es debido exclusivamente a la presencia de obesidad en la infancia o a su continuación durante la vida adulta (Park, Falconer, Viner, & Kinra, 2012).

## **1.5. Diagnóstico y evaluación del estado nutricional**

### **1.5.1. Anamnesis y exploración clínica**

El diagnóstico de la obesidad es un diagnóstico eminentemente clínico, por ello la sistemática de la historia clínica es lo más relevante (anamnesis, exploración clínica y antropometría). Las pruebas diagnósticas se reservan para valorar la aparición de complicaciones.

En la evaluación inicial del niño con obesidad, se debe llevar a cabo una anamnesis que incluya información sobre antecedentes personales y familiares del paciente (tabla 7) (Dalmau-Serra, Alonso-Franch, Gómez-López, Martínez-Costa, & Sierra-Salinas, 2007; Martínez-Costa, 2010).

La exploración clínica inicial debe realizarse con el paciente desnudo o en ropa interior y dirigirse a examinar el cuerpo y su proporción en busca de la presencia o ausencia de características dismórficas distintivas de los síndromes de obesidad secundaria (Martínez-Costa, 2010). Además, se debe valorar la distribución de la adiposidad, ya sea generalizada (distribuida uniformemente por todo

el cuerpo), androide (predominantemente troncular o abdominal) o ginoide (predominantemente localizada en caderas) (Dalmau-Serra et al., 2007). Debe, además, explorarse el desarrollo puberal, el cual con frecuencia se encuentra acelerado (Martínez-Costa, 2010).

**Tabla 7. Anamnesis inicial en el diagnóstico y evaluación del estado nutricional**

Antecedentes personales	Antecedentes familiares
Peso al nacimiento	Hipertensión
Tipo de lactancia	Dislipemia
Edad introducción alimentos sólidos	Diabetes
Edad incremento de peso	Enfermedad y accidente cardiovascular (<55 años en hombres, <65 años en mujeres)

La exploración clínica debe incluir siempre la obtención de la TA con técnica estandarizada y valoración con patrones de niños sanos (Flynn et al., 2017).

### 1.5.2. Exploración antropométrica

El diagnóstico de la obesidad infantil subyace en identificar el exceso de grasa corporal asociado a un estado de salud perjudicial.

Como método de *screening* de sobrepeso y obesidad se acepta de forma unánime el zIMC en la práctica clínica rutinaria (Reilly, 2010).

En niños mayores de 5 años, se considera sobrepeso y/o obesidad cuando este índice está elevado por encima de los límites establecidos (tabla 8) (Carrascosa-Lezcano et al., 2008; Centers for Disease Control and Prevention, 2000; World Health Organization, 2007). Es fundamental considerar que en la obesidad exógena la talla será normal o elevada para la edad (Martínez-Costa, 2010).

**Tabla 8. Criterios de obesidad basado en el IMC para la edad y sexo en niños mayores de 5 años**

Referencia	Sobrepeso	Obesidad
<b>OMS</b> (World Health Organization, 2007)	> percentil 85 z-score > +1	> percentil 98 z-score > +2
<b>CDC</b> (Centers for Disease Control and Prevention, 2000)	≥ percentil 85 z-score ≥ +1	≥ percentil 95 z-score ≥ +1,65
<b>Carrascosa Lezcano</b> (Carrascosa-Lezcano et al., 2008)	≥ percentil 85 z-score ≥ +1	≥ percentil 97 z-score ≥ +1,88

Cabe tener en cuenta que el IMC es un parámetro que nos aporta información sobre el exceso de peso, el cual no tiene por qué ser específicamente un exceso de grasa. Por esta razón, tras el *screening* inicial se deberá evaluar la composición corporal para determinar el exceso de grasa corporal (tabla 9) (Martínez-Costa, 2010).

**Tabla 9. Métodos de estimación y medida de la grasa corporal**

Métodos indirectos	Métodos directos
Índice de masa corporal	Absorciometría dual por energía con rayos X (DEXA)
Circunferencia de la cintura	Tomografía computarizada
Circunferencia de la cadera	Resonancia magnética
Índice cintura-talla	Bioimpedancia eléctrica
Pliegues tricpital y subescapular	

### **1.5.2.1. Índice de masa corporal**

En la práctica clínica, la obesidad puede ser estimada mediante el uso del IMC (Reilly, 2010), entendido como el resultado de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). El IMC correlaciona con la adiposidad y con las complicaciones que este exceso de grasa corporal conlleva en la infancia y el desarrollo de ECV en la vida adulta (Baker et al., 2005).

Puesto que el IMC varía con la edad y el sexo en la edad pediátrica, el valor debe ser comparado con tablas de referencia específicas, basadas en datos transversales y longitudinales (Speiser et al., 2005). Existen referencias tanto a nivel nacional como internacional y la correcta selección de la misma y el punto de corte utilizado determinará el diagnóstico y la prevalencia de obesidad (tabla 8).

Las tablas de referencias desarrolladas por la OMS en el año 2007 (De Onís et al., 2007; World Health Organization, 2007)



establecen el punto de corte para obesidad en escolares y adolescentes de entre 5 y 19 años cuando el IMC es superior al percentil 98 (z-score  $>+2DE$ ) (tabla 8) siendo considerado sobrepeso cuando se encuentra entre los percentiles 85 y 98 (z-score  $>+1$  a  $+2DE$ ) para edad y sexo. Para menores de 5 años se establece como riesgo de sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre los percentiles 85 y 98 (z-score  $>+1$  a  $+2DE$ ), sobrepeso entre percentil 98 y 100 (z-score  $>+2$  a  $+3DE$ ), y obesidad cuando es superior al percentil 100 para edad y sexo (z-score  $>+3DE$ ). Además, la existencia de un software específico (Anthro para menores de 5 años y AnthroPlus para entre 5 y 19 años) permite la transformación de los percentiles en puntuación z o z-score, que define el IMC según la desviación de la media o percentil 50. Estas puntuaciones son muy útiles para fines estadísticos y aportan información más exacta respecto al grado de obesidad, sobre todo de aquellos niños que presentan obesidad grave.

Otras referencias son las elaboradas por el *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) (Centers for Disease Control and Prevention, 2000) y las basadas en población española de Carrascosa-Lezcano et al. (Carrascosa-Lezcano et al., 2008) (tabla 9).

Un estudio reciente (Martínez-Costa, Núñez, Montal, & Brines, 2014) compara las tres referencias y criterios mencionados de forma que concluye que según el criterio de la OMS o el del CDC la correlación es mejor con el diagnóstico de obesidad puesto que se corresponden con las comorbilidades metabólicas y vasculares asociadas a la

enfermedad. El patrón español de Carrascosa et al. (Carrascosa-Lezcano et al., 2008), desarrollado a partir de la población española, donde casi el 20% es obesa, conlleva a clasificar niños obesos como normales y, por lo tanto, a retrasar el diagnóstico de la obesidad y sus comorbilidades. Así mismo, se ha demostrado que el uso de los puntos de corte de la OMS son útiles para identificar mayor riesgo metabólico y vascular en escolares y adolescentes con obesidad (de Onis et al., 2013).

Por último, en el año 2000 la *International Obesity Task Force* (IOTF) utilizó datos de IMC obtenidos de varios países para establecer una correlación entre los puntos de corte de IMC a los 18 años (25kg/m<sup>2</sup> para sobrepeso y 30kg/m<sup>2</sup> para obesidad) con nuevos puntos de corte a distintas edades desde 2 hasta <18 años, sin utilizar percentiles ni z-score permitiendo el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en niños basándose en un valor concreto de IMC (Cole, Bellizzi, Flegal, & Dietz, 2000; Cole & Lobstein, 2012). Una revisión sistemática de Reilly et al. (Reilly, Kelly, & Wilson, 2010) concluyó que la evidencia es escasa respecto al uso de los puntos de corte específicos de la IOTF frente a percentiles de IMC.

No obstante, a pesar de ser el índice antropométrico recomendado y más utilizado, existen ciertas limitaciones: no permite distinguir la grasa visceral o la grasa abdominal, ni valores altos de masa muscular (Reilly, 2010). Por ello, es importante acompañar la medida del IMC de otras medidas antropométricas que nos permitan

obtener información sobre la composición corporal como son la CC, el índice cintura-talla (ICT) y los pliegues tricípital (PT) y subescapular (PSE) (Dalmau-Serra et al., 2007).

### **1.5.2.2. Otros métodos de medida indirecta de la composición corporal**

#### *Circunferencia de la cintura*

Se considera que la CC es una herramienta útil para la valoración indirecta de la adiposidad intraabdominal y predictora de riesgo metabólico y cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad (Maffeis & Morandi, 2018). Además, puede ser utilizada para obtener información adicional con la finalidad de detectar pequeños cambios antropométricos durante una intervención nutricional. Sin embargo, no es suficiente para utilizarla como diagnóstico de sobrepeso y obesidad y no supone una ventaja frente al uso del IMC para detectar mayor riesgo cardiometabólico (Maffeis & Morandi, 2018).

#### *Índice cintura-talla*

El ICT se obtiene, como su nombre indica, dividiendo la medida de la circunferencia de la cintura en cm entre la talla en cm. No se considera más útil que otras medidas antropométricas (CC, IMC y zIMC) para determinar la grasa corporal de tipo visceral, ya que se ha visto que actúa de forma similar que estas medidas en la predicción del índice HOMA y factores de riesgo cardiometabólico (Maffeis &

Morandi, 2018). A pesar de no suponer una mayor ventaja que el uso del zIMC para el *screening* de la obesidad y la presencia de factores de riesgo cardiometabólico, supone una ventaja en la práctica clínica debido a la rapidez y facilidad de su medida e interpretación (Lo, Wong, Khalechelvam, & Tam, 2016).

Se considera que el punto de corte universal de ICT se establece en 0,5 (Browning, Hsieh, & Ashwell, 2010). En niños con sobrepeso y obesidad se ha observado que un ICT de 0,5 y 0,6 respectivamente, se asocia a mayor riesgo cardiovascular (Maffeis & Morandi, 2018).

#### *Pliegues cutáneos y cálculo de porcentaje de grasa corporal*

Los pliegues cutáneos pueden ser medidos en extremidades (tríceps, bíceps, muslo) y en tronco (subescapular, suprailíaco), tratándose así de un método rápido y económico que permite obtener información sobre la distribución de la grasa corporal (Speiser et al., 2005). Dicha medida debe ser llevada a cabo por personal entrenado y siguiendo técnicas estandarizadas, generalmente en el lado no dominante y utilizando un plicómetro o calibrador.

Adicionalmente, la medida del PT y PSE permite el cálculo del %GC mediante las ecuaciones de Slaughter (Slaughter et al., 1988). Dichas ecuaciones fueron establecidas teniendo en cuenta la raza, el sexo, el desarrollo puberal y los pliegues cutáneos de niños y adolescentes de entre 8-18 años, habiendo sido desarrolladas unas ecuaciones adicionales para aquellos con un sumatorio de pliegues  $\geq 35$ mm (tabla 10) (Slaughter et al., 1988).

**Tabla 10. Ecuaciones de Slaughter para el cálculo de la grasa corporal**

Niños	
Prepúberes	$\%GC = 1,21(PT+PSE) - 0,008(PT+PSE)^2 - 1,7$
Púberes	$\%GC = 1,21(PT+PSE) - 0,008(PT+PSE)^2 - 3,4$
Postpúberes	$\%GC = 1,21(PT+PSE) - 0,008(PT+PSE)^2 - 5,5$
PT+PSE $\geq 35$ mm	$\%GC = 0,783(PT+PSE) + 1,6$
Niñas	
Todas las edades	$\%GC = 1,33(PT+PSE) - 0,013(PT+PSE)^2 - 2,5$
PT+PSE $\geq 35$ mm	$\%GC = 0,546(PT+PSE) + 9,7$

Adaptado de Slaughter et al. (Slaughter et al., 1988)

Estas ecuaciones son ampliamente utilizadas para la estimación de la grasa corporal tanto en niños normopeso como niños con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, se ha observado que cuanto mayor es el sumatorio de PT y PSE, mayor es el porcentaje de sobreestimación al compararlo con la medida de la grasa corporal mediante absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) (Freedman, Horlick, & Berenson, 2013). Así, en varones con obesidad la ecuación de Slaughter sobreestima un 12% la grasa corporal cuando el sumatorio de los pliegues es  $\geq 50$  mm, y en niñas lo sobreestima en un 6% cuando el sumatorio de los pliegues es  $\geq 60$  mm (Freedman et al., 2013).

Además, la estimación de la grasa corporal mediante las ecuaciones de Slaughter no ofrece ninguna ventaja frente al IMC para edad y sexo en la identificación de aquellos niños que presentan mayor

riesgo cardiovascular basado en los valores de lípidos, lipoproteínas, insulina y TA (Freedman et al., 2013).

### **1.5.2.3. Métodos de medida directa de la composición corporal**

Los métodos de medida directa de la composición corporal son más costosos y más difíciles de aplicar en la rutina clínica diaria.

Entre ellos, la bioimpedancia eléctrica es un método relativamente simple, rápido y económico que permite obtener datos sobre la composición corporal. No obstante, esta medida puede verse afectada por las comidas, la AF, y otros estados fisiológicos o patológicos que afecten el estado de hidratación del paciente (Speiser et al., 2005).

El DEXA es el método más caro y por ello su uso se limita a la investigación. Adicionalmente, no permite distinguir entre grasa subcutánea y grasa visceral (Speiser et al., 2005).

Por último, la tomografía computarizada y la resonancia magnética del abdomen son útiles para valorar la grasa visceral. No obstante, su coste, la alta exposición a la radiación en el caso de la tomografía computarizada, y el tiempo que requiere la medición y la interpretación, conlleva a que su uso se limite a fines científicos y no de diagnóstico de obesidad (Speiser et al., 2005).

### **1.5.3. Encuestas dietéticas**

Con la finalidad de evaluar la ingesta en escolares y adolescentes se recurre al uso de las encuestas dietéticas que pueden ser prospectivas (tipo registro o diario dietético de 3 a 7 días) o retrospectivas (recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos). Así mismo, se puede realizar una historia dietética que consiste en recoger el consumo habitual de las principales comidas. Cada método presenta una serie de ventajas e inconvenientes en su aplicación y es por ello que se recomienda la combinación de diferentes técnicas y su repetición en el tiempo (tabla 11) (Martínez-Costa, 2010).

Con la finalidad de obtener información sobre los aportes energéticos, de macro y micronutrientes y valorar la adecuación de la dieta a los requerimientos del niño, los datos recogidos mediante estas encuestas deben ser analizados mediante el uso de tablas de composición de alimentos o software específicos basados en estas tablas (Martínez-Costa, 2010).

El uso de encuestas dietéticas en la población pediátrica no está exento de limitaciones, ya que el riesgo de subestimación es alto. En particular, se ha observado que el riesgo de que esto ocurra aumenta con la edad y el ZIMC del niño, sobre todo en las niñas (Börnhorst et al., 2013), siendo la subestimación más frecuente que la sobreestimación en la población pediátrica con obesidad (Bel-Serrat et al., 2016).

**Tabla 11. Encuestas dietéticas: ventajas e inconvenientes**

Encuesta	Ventajas	Inconvenientes
<p><b>Registro o diario dietético</b> Encuesta prospectiva, llevada a cabo durante 3-7 días en los que el paciente debe registrar todo lo que ingiere</p>	<p>Información cualitativa y cuantitativa Evita olvidos Exactitud en recogida &gt;3 días</p>	<p>Modificación de los hábitos durante el periodo de recogida Colaboración y tiempo familiar para su cumplimentación</p>
<p><b>Recuerdo 24 horas</b> Encuesta retrospectiva con recogida de alimentos y bebidas consumidas en las 24 horas previas</p>	<p>Ampliamente utilizado Información cualitativa y cuantitativa No modificación de hábitos</p>	<p>Encuestador entrenado Requiere tiempo para su valoración Omisión de alimentos reprobables Sobreestimación de cantidades No representativo de la ingesta habitual</p>
<p><b>Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos</b> Encuesta retrospectiva mediante listado cerrado de alimentos y bebidas, y categorías de frecuencia de consumo (diaria, semanal o mensual)</p>	<p>Fácil cumplimentación Bajo coste Útil en estudios poblacionales Validez mejorada al repetirlo de forma periódica y asociado a historia dietética</p>	<p>Carácter cualitativo, no permite valorar cuantitativamente el aporte energético y de macronutrientes Baja precisión</p>

Adaptado de Martínez Costa (Martínez-Costa, 2010)



#### **1.5.4. Valoración de la actividad física**

##### **1.5.4.1. Métodos subjetivos**

Los métodos subjetivos son los más comúnmente utilizados por su facilidad y bajo coste. Esta metodología implica el uso de cuestionarios que permiten obtener información sobre el tipo, la frecuencia y la duración de las actividades llevadas a cabo por el niño en un periodo de tiempo determinado, con la finalidad de calcular a partir de estos datos el GAF expresado o bien en equivalentes metabólico (METs) o en kilocalorías (Kcal) (Adamo, Prince, Tricco, Connor-Gorber, & Tremblay, 2009).

No obstante, existe un riesgo de sobre- o infraestimación utilizando esta técnica en la población pediátrica, habiéndose observado en un 72% de los métodos subjetivos una sobreestimación al ser comparados con métodos objetivos (Adamo et al., 2009). Los niños más pequeños, cuyo patrón de actividad suele ser espontáneo y de intensidad y duración muy variable, pueden tener dificultades a la hora de estimar el tiempo que dedican a sus actividades; mientras que los más mayores y los adolescentes pueden dar respuestas que consideran socialmente aceptables y recomendables sin ser representativas de su realidad (Ellery, Weiler, & Hazell, 2014).

#### **1.5.4.2. Métodos objetivos**

Los métodos objetivos aportan una estimación más precisa que los métodos subjetivos. En este grupo se incluyen los monitores portátiles como pueden ser podómetros, acelerómetros, monitores de la frecuencia cardíaca, sistemas de sensor múltiple, y sistemas de posicionamiento global (Butte, Ekelund, & Westerterp, 2012), siendo el “*gold standard*” la medida del agua doblemente marcada (Ellery et al., 2014). De entre ellos, los podómetros y acelerómetros son los más comúnmente utilizados en niños y adolescentes, incluido en aquellos con sobrepeso y obesidad.

Ambos son aparatos pequeños, ligeros, no intrusivos y de bajo coste, pero los acelerómetros son más sofisticados ya que permiten registrar movimientos en 1, 2 o 3 ejes distintos, y obtener información sobre la duración, intensidad y frecuencia de la AF (Butte et al., 2012). En particular, el acelerómetro de tipo triaxial es el más representativo de la AF diaria, ya que mide la aceleración en el plano vertical, transversal y longitudinal (Ellery et al., 2014). La obtención de datos sobre el tiempo dedicado a actividades de intensidad variable se basa en el uso de puntos de corte de METs, pero no existe un acuerdo respecto a dichos puntos en la población infantil y son las propias empresas que los desarrollan quienes plantean sus algoritmos para calcular METs y gasto energético (Heil, Brage, & Rothney, 2012), lo que hace difícil la comparación entre estudios.

Los podómetros, en cambio, son exactos en el conteo de pasos, pero no útiles para la estimación de distancias e intensidades del ejercicio, ni permiten el registro de actividades que impliquen el movimiento de la parte superior del cuerpo o movimiento horizontal (Ellery et al., 2014).

Los monitores de la frecuencia cardíaca y los sistemas de sensor múltiple no se consideran apropiados en la estimación de la AF en edad pediátrica dadas sus limitaciones y/o la escasez de estudios (Butte et al., 2012; Ellery et al., 2014). Los sistemas de posicionamiento global son útiles solo en espacios abiertos y en actividades que no sean estáticas por lo que su uso en niños puede presentar ventajas en algunas ocasiones, pero en combinación con otros métodos (Ellery et al., 2014).

### **1.5.5. Pruebas complementarias**

En la obesidad infantil, la realización de pruebas complementarias va dirigida a determinar la aparición de las complicaciones metabólicas y vasculares mencionadas en el capítulo anterior.

Con dicha finalidad, en casos de obesidad moderada y grave se plantearán estudios bioquímicos que incluyan (Martínez-Costa, 2010):

- Metabolismo lipídico: TG, colesterol y sus fracciones

- Insulina y glucosa en ayunas, e índice HOMA
- Ácido úrico
- Función hepática

Se plantearán también otros estudios como (Martínez-Costa, 2010):

- Ecografía abdominal para valorar signos de esteatosis y esteatohepatitis y litiasis
- Eco-doppler carotídea para valorar signos de rigidez arterial y GIM
- MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) en casos de determinar presión arterial en límites de HTA

## **1.6. Tratamiento**

### **1.6.1. Intervención personalizada en el estilo de vida**

El tratamiento de la obesidad infantil requiere el abordaje de los componentes que conforman el balance energético, es decir, la alimentación y la AF. Los principios del tratamiento del exceso de peso en esta población son los siguientes (Gow, Ho, Lister, & Garnett, 2018):

- Implicación de la familia
- Cambios dietéticos
- Aumento de la AF y disminución de las actividades sedentarias

- Modificación de los hábitos a largo plazo
- Tratamiento de las comorbilidades asociadas

Para el tratamiento de la obesidad infantil, los programas enfocados al cambio de hábitos y estilo de vida son lo más recomendado, aunque no se conoce con exactitud el efecto a largo plazo que pueden tener sobre la salud dada la baja adherencia (Dieris & Reinehr, 2016).

En particular, existe evidencia para afirmar que los programas multi-componente (dieta, AF y terapia conductual) enfocados a la modificación de los hábitos son beneficiosos para mejorar el zIMC en preescolares, escolares y adolescentes, con baja concurrencia de efectos adversos (Ells et al., 2018). Además, se recomienda un enfoque familiar dado el importante compromiso de la familia y del entorno (Ells et al., 2018). Sin embargo, más estudios son necesarios para identificar qué componentes específicos de la intervención son los más efectivos y cómo mantener su efecto beneficioso en la salud a largo plazo (Ells et al., 2018). Así mismo, no está del todo claro cuál es la reducción idónea en el zIMC para alcanzar una mejoría de las comorbilidades (Ells et al., 2018).

Se ha observado que la reducción media del zIMC tras 12 meses desde el inicio de la intervención varía entre -0,29 (IC95% -0,45 a -0,14) a -0,63 (IC95% -0,90 a -0,43), habiéndose observado mejores resultados en niños de entre 8 y 12 años y con menor grado de exceso

de peso (Dieris & Reinehr, 2016), lo que refleja la importancia y el beneficio que supone la intervención temprana.

Una revisión sistemática y meta-análisis reciente (Ho et al., 2012) estimó que las intervenciones en el estilo de vida que incluyen un componente dietético suponen una disminución de 1,30 Kg/m<sup>2</sup> en el IMC y un 3,2% en la grasa corporal, pérdida que es mantenida al finalizar el programa, y que es útil en la reducción del riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad al observar mejorías en col-LDL, TG, insulina en ayunas y TA, sin observarse diferencias en col-HDL. Esta efectividad parece ser mayor cuando la duración de la intervención es superior a los 6 meses.

En este mismo ámbito, Reinehr et al. (Reinehr et al., 2016) ha expuesto que una disminución de 0,25-0,50 en el zIMC se relaciona con reducción de los niveles de TG, HOMA y la ratio TG/col-HDL, y un aumento del col-HDL, duplicándose la mejoría cuando la disminución en el zIMC es superior a -0,50.

#### **1.6.1.1. Enfoque dietético-nutricional**

El objetivo de la intervención dietética es contribuir al déficit energético para conseguir un balance energético negativo que asegure un aporte adecuado de nutrientes para conservar el correcto crecimiento y desarrollo del paciente (Gow et al., 2018). No obstante, se desconoce cuál es el enfoque dietético-nutricional o la dieta óptima

para conseguir un déficit energético en niños y adolescentes con obesidad ya que beneficios clínicos se han observado en enfoques y dietas muy diversos (Gow et al., 2018). Entre los posibles abordajes dietéticos se encuentran (Gow et al., 2018):

- Consejo dietético y educación sobre alimentación saludable
- Dieta del semáforo
- Dietas altas en proteínas (20-40% energía total)
- Dietas muy bajas en hidratos de carbono (<50 g/día)
- Dietas de bajo índice glicémico
- Dietas muy bajas en calorías ( $\leq 800$  Kcal/día)

La adherencia al tratamiento es lo que permitirá conseguir resultados a largo plazo, pero resulta un reto y es poco probable que una única estrategia dietética sea adecuada para toda la población pediátrica con obesidad (Gow et al., 2018). Además, es importante que la intervención dietético-nutricional sea aceptada por el paciente y la familia, ya que deben adaptarse a su patrón dietético y a las características socioeconómicas de la familia (Hoelscher, Kirk, Ritchie, & Cunningham-Sabo, 2013). Por lo tanto, la personalización del consejo dietético y/o la dieta a las circunstancias y gustos del niño y la familia va a ser primordial para obtener resultados.

En la actualidad, el enfoque más empleado se centra en el consejo dietético y la educación alimentaria del niño y la familia, incluyéndose recomendaciones para llevar una dieta sana y

equilibrada basados en guías de alimentación saludable (Hoelscher et al., 2013). Las recomendaciones más ampliamente reflejadas en las guías clínicas se presentan en la tabla 12 (Pfeifflié et al., 2019). De forma general, el tratamiento debe centrarse en aquellos patrones de alimentación y alimentos concretos que se relacionan con mayor riesgo de obesidad (Hoelscher et al., 2013). Se ha observado que este tipo de intervención es efectiva en conseguir reducciones de peso a corto plazo en niños y adolescentes (Ho et al., 2012), pero estudios respecto al mantenimiento de estos hábitos a largo plazo son necesarios.

Otros enfoques más recientes incluyen dietas altas en proteínas, dietas muy bajas en carbohidratos, dietas de bajo índice glicémico, dietas muy bajas en calorías y ayuno intermitente (Gow et al., 2018). Los estudios en niños y adolescentes indican que las dietas altas en proteínas no parecen tener una ventaja en la disminución del peso corporal ni mejoría de las comorbilidades respecto a dietas isocalóricas equilibradas en macronutrientes (Gow et al., 2014); que las dietas muy bajas en carbohidratos parecen tener un efecto mayor en la pérdida de peso a corto plazo (sin observarse diferencias a largo plazo) y en mejoría de la insulina en ayunas y RI a corto y largo plazo, comparado con dietas bajas en grasa (Gow et al., 2018); que las dietas de bajo índice o carga glicémica producen mejorías en RI, sin observarse efectos beneficiosos en pérdida de peso o niveles de colesterol (Gow et al., 2018); y que las dietas muy bajas en calorías



pueden inducir una pérdida de peso rápida preservando la masa magra así como mejorías en la TA, colesterol total (col-Total), col-LDL y col-HDL, TG, glucosa e insulina en ayunas, HbA1c y sensibilidad a la insulina en adolescentes (Gow et al., 2018).

**Tabla 12. Recomendaciones de alimentación saludable**

- Comidas regulares (3 principales y 2 colaciones)
- Evitar picar entre horas
- Porciones ajustadas a la edad, sexo y actividad física
- Comidas familiares alrededor de la mesa, sin televisión
- Facilitar el acceso a opciones de comidas saludables
- Ambiente familiar promotor de alimentación saludable
- No prohibir alimentos
- Dieta alta en fibra; > 5 porciones de frutas y verduras al día, cereales integrales
- Evitar alimentos procesados, altos en densidad energética, bajos en densidad de nutrientes, altos en sal
- Reducir azúcar añadida; evitar bebidas azucaradas (incluidos zumos de frutas)

Adaptado de Pfeiffé et al. (Pfeiffé et al., 2019)

La efectividad a corto y largo plazo de estas dietas, así como los efectos adversos a largo plazo que puedan tener en la población

pediátrica requiere de más estudios (Gow et al., 2018). En la actualidad, las guías españolas para el tratamiento de la obesidad infantil no incluyen estos enfoques, pero sí recomiendan el uso de dietas equilibradas ligeramente hipocalóricas, calculadas en función de la edad cronológica y del aporte calórico habitual del niño, en casos de obesidad grave asociada a comorbilidades en los que no es suficiente el consejo dietético y la educación alimentaria (Dalmau-Serra et al., 2007; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, 2009).

#### **1.6.1.2. Actividad física**

El objetivo de la promoción de la AF es aumentar el gasto calórico para contribuir a la modificación del balance energético y conseguir que los niños sean físicamente más activos en su día a día. Se recomienda que los cambios sean progresivos, tanto en intensidad como en duración, hasta alcanzar los niveles de AF recomendados de 60 minutos diarios de AFMV (World Health Organization, 2010). Las recomendaciones más empleadas según las guías de práctica clínica se presentan en la tabla 13 (Pfeiffle et al., 2019).

**Tabla 13. Recomendaciones para aumentar la actividad física y reducir las horas dedicadas a la televisión**

<b>Actividad física</b>
<p>≥60 minutos al día de AFMV, al menos 10 minutos por sesión; incentivar la AF con la familia y los amigos; AF elegida por el niño, que sea divertida y adaptada a su edad y capacidades físicas y mentales</p> <p><b>&lt;5 años</b></p> <p>Juegos y actividades en espacios abiertos y cerrados</p> <p><b>5-12 años</b></p> <p>5-10 minutos/día de AF con aumento progresivo cada semana hasta alcanzar el objetivo recomendado</p> <p>≥ 3 veces/semana actividades de fortalecimiento de músculos y huesos (saltar, correr...)</p> <p><b>12-18 años</b></p> <p>Incluir actividades deportivas (yoga, baile...)</p> <p>≥ 3 veces/semana actividades de fortalecimiento de músculos y huesos (saltar, correr...)</p>
<b>Televisión</b>
<p>No tener televisión en la habitación</p> <p><b>&lt;2 años</b></p> <p>Evitar cualquier tipo de pantalla</p> <p><b>2-4 años</b></p> <p>≤1 hora de pantalla al día</p> <p><b>&gt;4 años</b></p> <p>≤ 2 hora de pantallas por día (exceptuando uso académico)</p>

Adaptado de Pfeiffé et al. (Pfeiffé et al., 2019)

Los programas de intervención específicos en AF (sin componente nutricional o dietético) en sobrepeso y obesidad infantil

han mostrado ser eficaces para mejorar parámetros antropométricos y de composición corporal (peso corporal, IMC, obesidad central y %GC), parámetros cardiometabólicos (TG, glucosa en ayunas, insulina en ayunas y marcadores de RI), y función cardiorrespiratoria (García-Hermoso, Ramírez-Vélez, & Saavedra, 2019). No obstante, el tamaño del efecto es pequeño según una revisión de meta-análisis reciente (García-Hermoso et al., 2019).

La duración del programa, la frecuencia semanal de la actividad, y la duración de las sesiones no parecen ser determinantes para observar cambios en los parámetros antropométricos y de composición corporal (García-Hermoso et al., 2019). No obstante, para los parámetros cardiometabólicos y vasculares, los programas de entre 4 y 12 semanas de duración, o con una suma total de tiempo dedicados a los ejercicios igual o superior a 1500 minutos, o tres o menos sesiones semanales de 60 minutos cada una, mostraron ser efectivos para mejorar col-HDL, glucosa en ayunas, insulina en ayunas, índice HOMA, esteatosis hepática, TAS y GIM (García-Hermoso et al., 2019).

Estos programas suelen incorporar actividades de tipo aeróbico, de resistencia/fuerza o una combinación de ambas. Por un lado, los programas aeróbicos han demostrado pequeñas mejoras en todos los parámetros analizados, excepto para obesidad central y masa libre de grasa. Por otro lado, los programas de resistencia o combinados han

obtenido mejoras en IMC y sólo los combinados han constatado un efecto el zIMC (García-Hermoso et al., 2019).

### **1.6.2. Tratamiento farmacológico**

El planteamiento de tratamiento farmacológico de la obesidad infantil debe considerarse cuando fallan los tratamientos dietéticos y de promoción de la AF, o como coadyuvantes.

Los fármacos utilizados pueden estar enfocados al aumento del gasto energético (estimulantes), a la supresión del aporte calórico (fármacos anorexígenos), limitar la absorción de nutrientes y/o modular la producción y/o acción de la insulina (Speiser et al., 2005).

En la actualidad, el único medicamento en uso en España es el Orlistat. Sin embargo, su uso en menores de 18 años no está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ni por la Agencia Europea del Medicamento, requiriendo un consentimiento informado de los familiares o tutores y del paciente en caso de prescripción. Su uso se limita a adolescentes (12-18 años) con obesidad y comorbilidades graves que no hayan respondido al tratamiento con dieta y modificación del estilo de vida (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, 2009). Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática, de forma que su efecto se basa en la reducción de la absorción de la grasa ingerida. Entre sus efectos

adversos se incluyen diarrea, dolor abdominal, flatulencias, y heces grasas (Kumar & Kelly, 2017). Por su mecanismo de acción, también bloquea la absorción de vitaminas liposolubles, por lo que se recomienda que su uso vaya acompañado de un multivitamínico (Kumar & Kelly, 2017).

La sibutramina, inhibidor de la absorción de serotonina, noradrenalina y dopamina con efecto anorexígeno y de aumento del gasto calórico, no se comercializa en España en la actualidad tras ser suspendida por observarse un riesgo mayor en su uso que el beneficio esperado (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, 2009). Entre sus efectos adversos se encontraban el aumento de la frecuencia cardíaca y de la TA, insomnio, ansiedad, depresión y cefalea (Dalmau-Serra et al., 2007).

Por último, la metformina es un fármaco aprobado para el tratamiento de la DM2 en niños de 10 o más años de edad (Kumar & Kelly, 2017). Tiene un efecto anorexígeno, con reducción de glucosa e insulina, de la gluconeogénesis, de la oxidación de los ácidos grasos, de los valores de TG, de col-LDL y de los depósitos de grasa (Dalmau-Serra et al., 2007). También ha sido utilizado extraoficialmente para el tratamiento de la obesidad con reducciones modestas del IMC (Ells et al., 2018).

La revisión Cochrane más reciente identificó 21 ensayos aleatorizados controlados que incluyeran tratamiento farmacológico

en escolares y adolescentes con obesidad y concluye que la intervención mediante el uso de fármacos, en particular el uso de metformina, sibutramina, orlistat y fluoxetina, puede tener efectos pequeños en la reducción del IMC y peso corporal en la población pediátrica (Mead et al., 2016).

En resumen, en caso de ser necesario, el uso de medicamentos en el tratamiento de la obesidad infantil debe combinarse con un cambio en el estilo de vida (Dalmau-Serra et al., 2007; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, 2009).

### **1.6.3. Tratamiento quirúrgico**

La intervención mediante cirugía en la población pediátrica está ganando popularidad ante la creciente prevalencia y gravedad de la obesidad, sobre todo en adolescentes. Los métodos quirúrgicos que están siendo empleados incluyen bypass gástrico, gastroplastia vertical anillada y banda gástrica ajustable, que representan métodos tanto restrictivos como malabsorbentes (Thenappan & Nadler, 2019).

Según la revisión Cochrane más reciente (Ells et al., 2015), solo un ensayo aleatorizado controlado se ha llevado a cabo en población infantil para evaluar la cirugía bariátrica (mediante banda gástrica ajustable) frente a tratamiento de intervención en el estilo de vida (mediante dieta de aporte energético reducido y aumento de la AF).

Concluye que la cirugía implica mayor pérdida de peso tras dos años de seguimiento, pero más estudios de este tipo son necesarios para valorar la eficacia de este tipo de intervención y su beneficio frente a los métodos más tradicionales.

En España no existe en la actualidad ninguna guía de cirugía bariátrica en esta población. La guía clínica del tratamiento de la obesidad infantojuvenil publicada en el año 2009 y pendiente de actualización (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, 2009), indica que la cirugía bariátrica solamente puede ser utilizada en adolescentes con obesidad grave ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ) y comorbilidad grave o con obesidad extrema ( $\text{IMC} \geq 50 \text{ Kg/m}^2$ ) cuando se haya fracasado mediante la modificación del estilo de vida, asociada o no a tratamiento farmacológico, durante un periodo mínimo de seis meses.

### **1.7. Prevención**

La obesidad infantil es en la actualidad un importante problema de salud pública, donde la prevención primaria es un elemento clave para alcanzar resultados a largo plazo en reducción de incidencia y prevalencia del exceso de grasa corporal y sus comorbilidades, tanto en la edad pediátrica como en la adulta. Los programas y políticas llevados a cabo se dirigen a fomentar el seguimiento de un estilo de vida saludable, mediante una dieta suficiente, variada y equilibrada, la práctica de AF y la reducción del sedentarismo (Hoelscher et al., 2013).



El informe publicado por la OMS en el año 2016 para acabar con la obesidad infantil indica que la prevención de la obesidad requiere atención en tres periodos críticos de la vida: preconcepción y embarazo, infancia y edad preescolar, y edad escolar y adolescente (World Health Organization, 2016). Además, estas estrategias de prevención requieren de un enfoque gubernamental completo, en el cual las políticas en todos los sectores tengan en consideración la salud, eviten impactos nocivos en la misma y permitan mejorar el estado de salud de la población y la equidad (World Health Organization, 2016).

En España, la estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) fue puesta en marcha en el año 2005 y tiene como meta fundamental “fomentar una alimentación saludable y promover la actividad física para invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad y, con ello, reducir sustancialmente la morbilidad y mortalidad atribuibles a las enfermedades crónicas” (Agencia Española de Seguridad Alimentaria, 2005). Se trata de una estrategia enfocada principalmente a los niños y adolescentes “cuyos hábitos alimentarios y de actividad física no están consolidados y pueden modificarse a través de la educación” (Agencia Española de Seguridad Alimentaria, 2005). Los objetivos principales de dicha estrategia son los siguientes:

- Fomentar políticas y planes de acción destinados a mejorar los hábitos alimentarios y aumentar la AF en la población; las

políticas deberán ser sostenibles, integrales y buscar una amplia participación de la sociedad

- Sensibilizar e informar a la población del impacto positivo que, para su salud, tienen una alimentación equilibrada y la práctica regular de AF
- Promover la educación nutricional en el medio familiar, escolar y comunitario
- Estimular la práctica de AF regular en la población, con especial énfasis en los escolares
- Propiciar un marco de colaboración con las empresas del sector alimentario para promover la producción y distribución de productos que contribuyan a una alimentación más sana y equilibrada
- Sensibilizar a los profesionales del Sistema Nacional de Salud para impulsar la detección sistemática de la obesidad y el sobrepeso en la población
- Realizar el seguimiento de las medidas propuestas y la evaluación de los resultados obtenidos a través de la estrategia

No obstante, los propios resultados publicados por el Observatorio de la Nutrición y de Estudios de la Obesidad no reflejan resultados favorables. Según los datos publicados, entre el año 2006 y el 2012 la prevalencia de obesidad infantil pasa de 14,4% a 15,2%, la de sedentarismo del 15,4% al 18,6%, y el porcentaje de menores que

consumen fruta o verdura a diario baja del 74,9% a 64,4% (Agencia Española de Consumo Seguridad Alimentaria y Nutrición, 2015).

Sin intervenciones eficaces en la prevención de la obesidad, se ha estimado que 268 millones niños entre 5-17 años tendrán sobrepeso en el año 2025, y 91 millones presentarán obesidad. Además, probablemente 12 millones de niños presentarán intolerancia a la glucosa, 4 millones DM2, 27 millones HTA, y 38 millones esteatosis hepática (Lobstein & Jackson-Leach, 2016).



## **II. HIPÓTESIS**



## II. HIPÓTESIS

Existe una relación entre el grado de obesidad y el desarrollo de alteraciones metabólicas y vasculares. La modificación del estilo de vida que incorpore cambios en los hábitos dietéticos y aumento de la AF diaria tienen como consecuencia una mejoría de la composición corporal y de las alteraciones asociadas en general. Sin embargo, se ha observado que no todos los niños con obesidad desarrollan RI y comorbilidades, aun teniendo un IMC muy elevado, postulándose la influencia de factores genéticos o metabólicos.

Por otro lado, se desconoce si la presencia o no de RI dificulta alcanzar los objetivos para evitar o prevenir el desarrollo de comorbilidades en la vida adulta. Por tanto, se plantea la idea de observar la respuesta a una intervención nutricional y por actividad física reglada (AFR) personalizadas e intensivas en escolares y adolescentes con obesidad agrupándolos en niños con y sin RI.

Si la obesidad y la RI en niños pudieran ser revertidas a una situación normal o casi normal mediante la intervención nutricional y por AFR, sería de gran interés poder plantear una intervención precoz más intensiva para evitar o retrasar la progresión de la enfermedad y la aparición de comorbilidades.





### **III. OBJETIVOS**



### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo principal**

Evaluar el efecto de la intervención nutricional y por actividad física reglada (AFR) personalizada en escolares y adolescentes con obesidad con y sin resistencia a la insulina (RI), sobre el estado de nutrición y sobre la presencia de comorbilidades.

#### **3.2. Objetivos secundarios**

1. Describir las alteraciones metabólicas y vasculares de niños obesos con RI y compararlos con niños obesos no RI (nRI) y controles normopeso.
2. Conocer la ingesta dietética de macro y micronutrientes de escolares y adolescentes obesos.
3. Evaluar el gasto calórico por ejercicio de niños con obesidad.
4. Analizar la respuesta a la intervención nutricional constatando cambios antropométricos, metabólicos y vasculares en niños con y sin RI.
5. Examinar el impacto de un programa combinado de intervención nutricional y por AFR en la evolución antropométrica y bioquímica de los participantes.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Población del estudio**

Participaron un total de 213 escolares y adolescentes (197 con obesidad y 17 controles) de edades comprendidas entre 8 y 17 años procedentes del Departamento de Salud nº 5 de Valencia, cuyo hospital de referencia es el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los pacientes se reclutaron desde las consultas externas de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Cardiología Pediátrica, Endocrinología Pediátrica y Consulta General Pediátrica.

#### **4.1.1. Criterio de obesidad**

Para la clasificación del estado de nutrición se aplicaron los criterios de la OMS (World Health Organization, 2007). Se definió obesidad en escolares y adolescentes de entre 5 y 19 años cuando el valor de IMC para la edad y el sexo fue superior a 2 DE ( $z_{\text{IMC}} > +2\text{DE}$ ). Se excluyeron pacientes con síndromes dismórficos y trastornos endocrinos (obesidad endógena).

Según este mismo patrón de clasificación se consideró normopeso cuando el IMC para la edad y sexo era de  $>-2$  a  $+1$  DE. Estos niños tenían exploraciones clínica y analítica normales.

#### **4.1.2. Criterio de resistencia a la insulina**

Se utilizó como punto de corte de RI el valor de índice HOMA superior al percentil 95 descrito en niños sanos ( $HOMA \geq 3,6$ ) (Martínez-Costa, Núñez-Gómez, Montal-Navarro, Khodayar-Pardo, & Brines-Solanes, 2011).

#### **4.1.3. Criterio de síndrome metabólico**

Se utilizó el criterio de la IDF para el diagnóstico de SM (Zimmet et al., 2007):

##### **Para niños 10-16 años**

- Circunferencia de la cintura  $\geq$ percentil 90 o punto de corte de adultos (el que sea más bajo) + 2 o más criterios de los siguientes:
  - TAS  $\geq 130$  o TAD  $\geq 85$  mmHg
  - Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL
  - Colesterol HDL  $< 40$  mg/dL
  - Glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o DM2 conocida

##### **Para mayores de 16 años (criterio de adultos)**

- Circunferencia de la cintura  $\geq 94$  cm en niños,  $\geq 80$  en niñas + 2 o más criterios de los siguientes:
  - TAS  $\geq 130$  o TAD  $\geq 85$  mmHg (o tratamiento de HTA previa)



- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL o tratamiento específico para triglicéridos elevados
- Colesterol HDL  $< 40$  mg/dL (en niños),  $< 50$  mg/dL (en niñas) o tratamiento específico para bajo colesterol HDL
- Glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o DM2 conocida

#### **4.1.4. Consentimiento informado y Comité de Ética**

Previa a la inclusión en el estudio, los niños y sus familias fueron informados de forma pormenorizada, explicándoles conceptos importantes relacionados con el proyecto, así como la importancia de la investigación para mejorar los conocimientos y técnicas de intervención futuras para la prevención del riesgo cardiovascular (anexo 1). Previo al inicio de los estudios se solicitó a los padres o tutores legales y a los niños mayores de 12 años la firma del consentimiento informado (anexo 2).

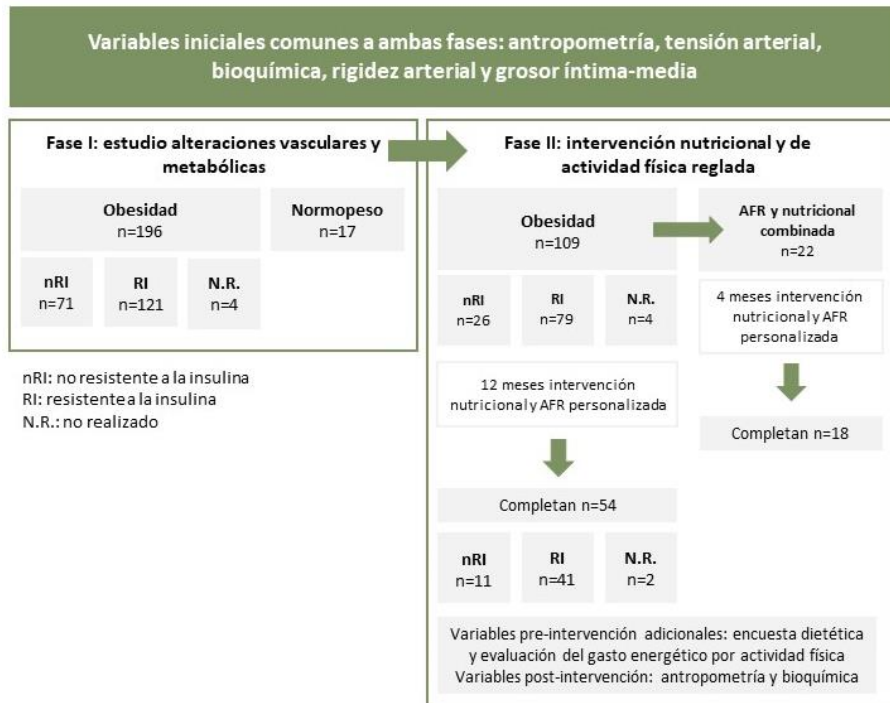
El estudio fue analizado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA (anexo 3).

#### **4.2. Diseño del estudio**

Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo de escolares y adolescentes con obesidad.

### 4.2.1. Fases del estudio

Las fases del estudio y un esquema explicativo del mismo se recogen en la figura 3. La primera fase se centró en el estudio de las comorbilidades metabólicas y vasculares de escolares y adolescentes con obesidad y en el estudio de los controles para su comparación. La segunda, en una intervención nutricional personalizada y por actividad física reglada (AFR).



**Figura 3. Diagrama del estudio**

#### **4.2.1.1. Fase I: Estudio de comorbilidades metabólicas y vasculares**

En la primera fase se compararon escolares y adolescentes con obesidad y el grupo control. Posteriormente, el grupo con obesidad fue a su vez subdividido en RI y nRI utilizando como punto de corte un índice  $HOMA \geq 3,6$  (Martínez-Costa et al., 2011). De todos ellos se obtuvieron datos clínicos, antropométricos, bioquímicos, de tensión arterial y de rigidez y grosor de la arteria carótida.

#### **4.2.1.2. Fase II: intervención nutricional y por actividad física reglada personalizada**

En un segundo tiempo, 109 escolares y adolescentes del grupo con obesidad, se sometieron a un estudio de intervención nutricional personalizada e intensiva de 12 meses de duración, participando aquellos que fueron remitidos entre julio del 2016 y febrero del 2018. Los participantes fueron a su vez subdivididos en grupo RI y nRI según el resultado de índice HOMA obtenido en el análisis de sangre inicial. De todos ellos se recogieron los datos basales mencionados en la Fase I, incluyendo además encuestas dietéticas y gasto energético por AF. Al finalizar los 12 meses de intervención se recogieron datos antropométricos y bioquímicos.

Un subgrupo de participantes (n=22) formó parte de un programa piloto de intervención combinado nutricional y por AFR de 4 meses de duración, llevado a cabo en dos ediciones: febrero a mayo

2017 y febrero a mayo de 2018. En este grupo se realizó valoración antropométrica y bioquímica antes y después del programa.

### **4.3. Material**

#### **4.3.1. Antropométrico**

- Báscula modelo Seca con precisión de 100 gramos
- Talla con precisión de 1 milímetro
- Cinta métrica inextensible con precisión de 1 milímetro
- Calibrador de pliegue cutáneo modelo Holtain con precisión de 0,2 milímetros

#### **4.3.2. Encuestas**

- Encuesta dietética tipo registro 24 horas (anexo 4). Se realizaron durante tres días, dos laborables y uno de fin de semana o festivo de modo que el niño y la familia recogía todo lo que se iba consumiendo durante ese periodo de tiempo, indicando ingredientes, tipo de alimento, marca, cantidad, forma de preparación, hora y lugar de la ingesta. Posteriormente fue supervisado y analizado.
- Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (anexo 5).

#### **4.3.3. Software de valoración dietética**

DietSource Junior® versión 2.1.0, programa elaborado por Nestlé Healthcare Nutrition (1997-2008) para la valoración nutricional en pediatría. Este programa permite la valoración de los registros 24 horas recogidos de cada niño, introduciendo cada uno de los alimentos y sus cantidades, permitiendo así conocer el aporte calórico y de macronutrientes promedio de la dieta de los participantes.

#### **4.3.4. Monitor de actividad física y gasto calórico**

Monitor ArmBand® junto al software SenseWear Professional® (BodyMedia Inc., Pittsburgh, PA, USA) se utilizó para valorar de forma objetiva la AF de los participantes (figura 4).

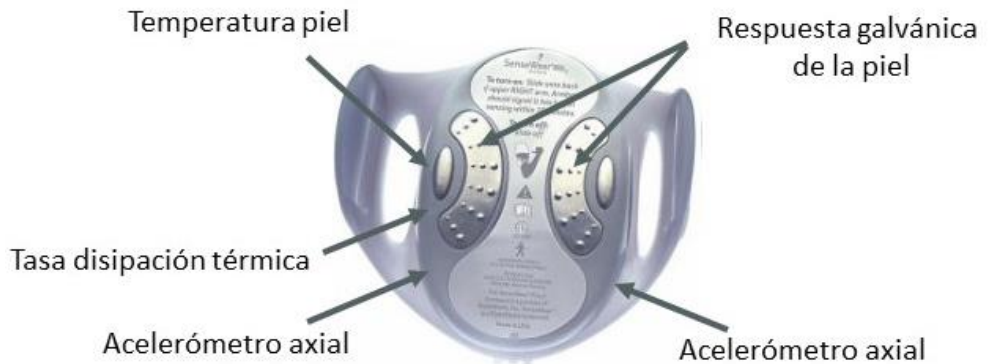
Consiste en un monitor que proporciona información del GET y del GAF, el tiempo dedicado a actividad sedentaria y AF de distintas intensidades (moderada, intensa y muy intensa), y el MET promedio; siendo el MET el equivalente metabólico que se define como la cantidad de oxígeno que se consume mientras se está en reposo y es igual a 3,5 ml de oxígeno por Kg de peso corporal por minuto. Para obtener estas medidas el sistema analiza parámetros fisiológicos y aplica algoritmos teniendo en cuenta también características demográficas de los participantes (sexo, edad, peso y talla). Los parámetros fisiológicos se miden mediante unos sensores que se encuentran en la cara interna del aparato (figura 5) que aportan datos

sobre la temperatura de la piel, la respuesta galvánica de la piel (impedancia), la tasa de disipación térmica y acelerómetros axiales para medir movimientos y aceleraciones.

El monitor funciona con una pila de tipo AAA y se inicia automáticamente al entrar en contacto con la piel.



***Figura 4. Monitor ArmBand en correcta posición***



*Figura 5. Cara interna del monitor Armband*

#### **4.3.5. Monitor de presión arterial**

Monitor ambulatorio de tensión arterial Omron modelo 7051T con manguitos de distintos calibres.

#### **4.3.6. Material para el programa de Actividad Física**

- DEXA: Densitómetro modelo Discovery QDR-Series-Wi número de serie 8498 (Hologic, Inc., Marlborough, MA, EEUU).
- Laboratorio de salud y laboratorio de Rendimiento físico y deportivo, de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte de la Universidad de Valencia.
- Instalaciones deportivas del Servicio de Deporte de la Universidad de Valencia, adyacentes a la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte.

- Material deportivo propio de las actividades realizadas.

#### **4.3.7. Estudio ecográfico de carótida**

Ecocardiógrafo (SOP-ALPHA1011, ALOKA España, S.L.) con sondas cardiológicas pediátricas. Para medir el grosor de la íntima-media y los distintos parámetros de elasticidad arterial se utilizó el programa Eco-tracking para estudios vasculares avanzados.

### **4.4. Método**

#### **4.4.1. Valoración clínica y antropométrica**

La valoración clínica completa fue llevada a cabo en la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica por dos facultativas especialistas, obteniendo así datos de estadio puberal empleando la escala de valoración del desarrollo puberal de Tanner (W. A. Marshall & Tanner, 1969, 1970).

Con la finalidad de llevar a cabo la evaluación nutricional se recogieron datos antropométricos de peso, talla, perímetro del brazo (PB), CC, PT y PSE mediante técnicas estandarizadas (Martínez-Costa, 2010). Se obtuvo el IMC dividiendo el peso (Kg) por la talla ( $m^2$ ) y el ICT dividiendo la CC (cm) por la talla (cm). Se calcularon los z-score de cada parámetro utilizando como referencia los estándares de la OMS (World Health Organization, 2007) para zIMC y z-score de la talla (zTalla) mediante el software AnthroPlus (disponible en:



<https://www.who.int/childgrowth/software/es/>), las tablas de Frisancho (Frisancho, 1990) para z-scores de PB (zPB), PT (zPT) y PSE (zPSE), y las tablas de McCarthy (McCarthy, Jarrett, & Crawley, 2001) para CC (zCC). El %GC se estimó utilizando la ecuación de Slaughter (Slaughter et al., 1988) en todos los participantes y se complementó mediante DEXA en quienes formaron parte del grupo de AFR. Previo a cada uso, el equipo fue calibrado para mantener la precisión del escáner por la especialista que llevó a cabo el análisis y recogida de datos del DEXA. Los pacientes debían permanecer inmóviles y en posición supina durante la medida.

#### **4.4.2. Tensión arterial**

Se evaluó la tensión arterial mediante un protocolo validado (Flynn et al., 2017). Se realizaron tres mediciones calculándose la media. Estas medidas se tomaron en el brazo derecho con el niño sentado en reposo durante 10 minutos y dejando pasar 5 minutos entre las medidas. El tamaño del manguito fue seleccionado acorde a la medida del perímetro del brazo. Los valores fueron comparados con referencias en relación al sexo, edad y altura de forma que se consideró HTA cuando la media de TAS y/o de la tensión arterial diastólica (TAD) era igual o superior al percentil 95 y TA elevada (previamente conocida como pre-hipertensión) cuando se encontraba

entre el percentil 90 y 95 (Flynn et al., 2017). Se calcularon los z-scores de TAS (zTAS) y TAD (zTAD) para edad, sexo y talla (Flynn et al., 2017).

#### **4.4.3. Encuestas dietéticas**

Se obtuvieron dos tipos de encuesta dietética de los participantes con obesidad: registro 24 horas y cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. El registro 24 horas se recogió de tres días, solicitándose dos de días entre semana y uno de fin de semana o día festivo, suponiendo que este fuera especial o distinto a lo normal. Para su correcta cumplimentación las familias fueron instruidas y se solicitó un recuento de todos los alimentos y bebidas consumidos durante esos días, indicando de forma pormenorizada los ingredientes, la cantidad, el tipo y la marca, la forma de preparación del alimento, así como la hora y lugar de la ingesta (anexo 4). El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (anexo 5) fue entregado también en la primera visita, solicitando que fuera rellenado haciendo recuerdo de la ingesta promedio de los participantes de los alimentos indicados en el mismo. Dicho cuestionario se subdividía en grupos de alimentos y frecuencias de consumo variables (diarias, semanales o mensuales).

Con los datos recogidos en los registros se calculó el aporte energético de la dieta y la distribución de macronutrientes. Para ello se utilizó el software anteriormente referido, DietSource Junior® de Nestlé Healthcare Nutrition, en el cual se amplió la base de datos de

alimentos introduciendo la composición de productos alimenticios de la industria que los participantes indicaban consumir con frecuencia.

#### **4.4.4. Medición del gasto calórico**

Mediante el monitor ArmBand® y el software SenseWear® (BodyMedia Inc., Pittsburgh, PA, USA) se obtuvieron datos objetivos del gasto energético total de los participantes, así como el número de pasos, las horas de sueño y el tiempo tumbado, y el tiempo dedicado a AF de distintas intensidades (sedentaria, moderada, intensa y muy intensa). Para la recogida de dichos datos los niños participantes llevaron el monitor durante 3 días completos. Debían llevarlo todo el día excepto para ducharse o bañarse o sumergirse en una piscina.

El software permitió la elaboración de un informe que incluía datos diarios y promedio sobre el GET, GAF, número de pasos, tiempo tumbado, duración del sueño, duración de la AF (MET $\geq$ 3,0), tiempo de AF sedentaria (MET $<$ 3,0), tiempo de AF moderada (MET 3,0-6,0), tiempo de AF intensa (MET 6,0-9,0), tiempo de AF muy intensa (MET $\geq$ 9,0) y METs promedio. Se calcularon, además, el GET por Kg de peso y el GAF por Kg de peso para ajustar el gasto energético por peso corporal.

La medición se llevó a cabo solo al inicio de la intervención.

#### **4.4.5. Valoración bioquímica**

La extracción de las muestras de sangre se realizó en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, estando los participantes en ayunas. Se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos: col-Total, col-LDL, col-HDL, TG, ácido úrico, glucosa, insulina, HbA1c, proteína C reactiva (PCR), glutamato-piruvato transaminasa (GPT) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), de acuerdo a los procedimientos de laboratorio estándar. Se calculó el índice HOMA a partir del producto del nivel de insulina en plasma ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) y el nivel de glucosa en ayunas en plasma ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) dividido entre 405.

#### **4.4.6. Valoración de la rigidez y grosor de la arteria carótida**

La valoración de la rigidez y GIM de la arteria carótida ha sido llevada a cabo por un facultativo especialista en cardiología pediátrica mediante técnica no invasiva de ultrasonidos de alta resolución. Las mediciones se obtuvieron de la carótida común derecha, 1cm por debajo del bulbo carotideo, con el paciente en decúbito supino con la cabeza girada  $45^\circ$  hacia la izquierda, y en un ambiente de  $22\text{-}25^\circ\text{C}$  (Aggoun et al., 2005; Urbina, Williams, et al., 2009). El transductor se posicionó de forma que pudiera verse la arteria carótida longitudinalmente y se inclinó para maximizar el eco de la interface media-adventicia. Para las medidas de rigidez arterial se mantuvo durante la prueba la monitorización electrocardiográfica de forma que el sistema pudiera detectar el inicio de la onda de pulso. Los valores

promedio de TAS y TAD, determinados previamente, se incluyeron en el sistema y con estos datos el sistema calculó los parámetros relacionados con las propiedades elásticas de la pared arterial:

- Índice de rigidez Beta:  $\ln(\text{TAS}-\text{TAD})/[(\text{Ds}-\text{Dd})/\text{Dd}]$
- Módulo elástico (Ep; kPa):  $(\text{TAS}-\text{TAD})\text{Dd}/(\text{Ds}-\text{Dd})$
- Compliance arterial (CA; mm<sup>2</sup>/kPa):  $p(\text{Ds}^2-\text{Dd}^2)/4(\text{TAS}-\text{TAD})$
- Velocidad de onda de pulso (VOP; m/s):  $\text{Distancia}/\text{Dt}$

Siendo Ds el diámetro sistólico, Dd el diámetro diastólico y Dt la derivada del tiempo.

Posteriormente se realizó la medición del GIM y se obtuvieron tres medidas, calculando la media.

#### **4.4.7. Metodología de la intervención y seguimiento nutricional**

Se planteó una intervención nutricional personalizada de 12 meses de duración con seguimiento mensual. De esta forma, todos los participantes en la fase de intervención recibieron durante este periodo de tiempo asesoramiento y educación alimentaria, enfocada en la reconducción del estilo de vida hacia un patrón más saludable.

En la primera visita y primera toma de contacto con las familias se llevaron a cabo las siguientes actividades:

- Exploración clínica por parte de las facultativas de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Clínico de Valencia
- Recogida de medidas antropométricas (peso, talla, CC, PB, PT, y PSE) y TA siguiendo un protocolo validado; se calculó el IMC y se clasificó el estado de nutrición siguiendo el criterio de la OMS (World Health Organization, 2007); se calcularon valores de z-score para IMC (World Health Organization, 2007) perímetros y pliegues (Frisancho, 1990; McCarthy et al., 2001); se calculó el %GC (Slaughter et al., 1988); y se identificó si los participantes presentaban hipertensión o TA elevada (Flynn et al., 2017)
- Entrega de encuestas dietéticas: tres registros 24 horas y un cuestionario de frecuencia de consumo por cada niño
- Colocación del monitor calórico para medir el gasto energético habitual del participante
- Explicación del estudio y entrega del consentimiento informado
- Planificación de las pruebas complementarias: análisis de sangre, y exploración de la función vascular mediante ecografía de carótida

En las visitas sucesivas, y tras valorar las características de la familia y del participante, así como el patrón dietético, la AF, y los

resultados obtenidos en las pruebas complementarias, se inició la intervención personalizada. Dicha intervención consistió en corregir de forma progresiva los errores detectados en las encuestas dietéticas, planificando objetivos de alimentación saludables acordes a las características de cada niño. Los objetivos fueron consensuados con el niño y los padres, y se valoraron en la siguiente visita mensual mediante encuesta retrospectiva de 24 horas. De forma general, los objetivos planteados se basaron en reducir el consumo de alimentos de elevada densidad calórica y baja calidad nutricional (refrescos, zumos industriales, dulces, productos industriales), y aumentar el consumo de frutas, verduras, legumbres, y pescado. Además, se utilizaron para ello recursos informáticos, fotográficos, y recetas (figura 6). La efectividad de la intervención requirió la implicación y educación de toda la familia, con la finalidad de que modifiquen conjuntamente su patrón dietético, los hábitos de compra, las técnicas culinarias y la AF.

De esta forma, en las visitas sucesivas se llevaron a cabo las siguientes tareas:

- Repaso de los objetivos planteados en la visita anterior mediante encuesta dietética retrospectiva; replanteamiento de objetivos si se habían cumplido o refuerzo de objetivos si no han sido cumplidos
- Recogida de las variables antropométricas

- Promoción del aumento de la AF y disminución del sedentarismo: usar escaleras antes de usar ascensor, desplazarse caminando o en bicicleta en lugar de utilizar otro tipo de transporte, reducir las horas de televisión, videojuegos, tablet, apuntarse a alguna actividad deportiva, salir a andar, en bicicleta o nadar, etc.



**Figura 6. Material educativo en consulta**



#### **4.4.8. Metodología del programa de actividad física reglada**

El programa de AFR de 4 meses (16 semanas) de duración fue llevado a cabo por dos especialistas altamente cualificadas en las instalaciones deportivas del servicio de Deportes de la Universidad de Valencia, adyacentes al centro sanitario. Ambas monitoras pertenecían a la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte de la Universidad de Valencia (Profesoras Ana Cordellat Marzal y Cristina Blasco Lafarga). Esta intervención se realizó con el objetivo de alcanzar metas concretas en la capacidad cardiovascular y de fuerza, además de mejorar las diferentes habilidades motrices básicas. Para ello planteamos una actuación conjunta programando la doctoranda junto con las monitoras el calendario, y motivando y acompañando a los participantes al lugar de entrenamiento.

La intervención constaba dos horas semanales de AF durante 16 semanas, conjuntamente con la intervención nutricional de seguimiento mensual. La actividad se podía ampliar hasta 3 días solicitando a las familias el compromiso de acudir como mínimo 2 veces a la semana de los 3 ofertados.

La AFR combinó ejercicios neuromusculares (de fuerza, equilibrio y control postural) con entrenamiento de resistencia planteado mediante circuitos, juegos y otras actividades lúdicas, permitiendo mantener una intensidad moderada-vigorosa durante los 60 minutos que duraba la actividad.

Previo al inicio de la actividad, a los participantes se les realizó un ECG con la finalidad de descartar posibles anomalías. Este ECG era evaluado por el director de la tesis, El Prof. Francisco Núñez Gómez, especialista en Cardiología infantil (Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia). Al grupo de niños que formaron parte de este estudio se les realizaron adicionalmente pruebas pre y post-intervención complementarias a las de la intervención nutricional: análisis de la composición corporal mediante DEXA y pruebas de aptitud física, llevas a cabo ambas en las instalaciones de la facultad por los especialistas. La determinación de DEXA fue realizada por la Profesora Consuelo García Lucerga, médica de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Universidad de Valencia con amplia experiencia en esta determinación.

#### **4.4.9. Método estadístico**

##### **4.4.9.1. Tamaño muestral**

El cálculo de la muestra para dos muestras independientes, tomando como referencia el índice HOMA ha sido el siguiente: aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 42 niños en el grupo con resistencia a la insulina y 42 en el grupo de niños sin resistencia a la insulina, para detectar una diferencia igual o superior a 1,3 unidades. Se asume que la desviación estándar común es de 2. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

#### **4.4.9.2. Análisis estadístico**

Los datos fueron recogidos e introducidos de forma periódica en una base de datos de Excel. Se calcularon medias, medianas, desviaciones estándar y rangos intercuartílicos. Para las variables antropométricas se calcularon los z-scores para edad y sexo referenciadas. Para las variables pre y post-intervención se calcularon las variables diferencia, obtenidas al restar el valor final al valor inicial.

Los datos de variables continuas se presentan como media, desviación estándar e intervalos de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>). Los datos de variables categóricas se presentan en forma de frecuencias.

Se aplicó el test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para todas las variables continuas con el fin de determinar el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas.

En la comparación de las variables de grupos independientes se aplicaron el test t-student o U de Mann-Withney, en función de la normalidad de las variables analizadas. En la comparación de más de dos grupos independientes se aplicó el test ANOVA o su alternativa no paramétrica, el test de Krustal-Wallis para variables continuas. Adicionalmente se llevó a cabo un análisis de la covarianza (ANCOVA) teniendo en cuenta las covariables edad y sexo. La comparación de variables de tipo cualitativo se llevó a cabo mediante el test chi-cuadrado.

En el análisis de evolución se aplicaron pruebas para muestras pareadas o relacionadas. Cuando se comparaban dos puntos de medición, los test utilizados fueron el test t-student para muestras emparejadas o su alternativa no paramétrica, el test de Wilcoxon. Cuando se comparaban más de dos puntos de medición, se aplicó el test ANOVA para medidas repetidas o su alternativa no paramétrica, el test de Friedman. Cuando fue posible, se llevó a cabo un ANCOVA de medidas repetidas con la finalidad de valorar el efecto de las covariables (edad, sexo y zIMC inicial) sobre la evolución. Para la comparación de la evolución entre grupos independientes se aplicaron los test para muestras independientes mencionadas previamente, comparando las variables diferencia.

Con la finalidad de homogeneizar los cambios producidos en la intervención se calculó el tamaño del efecto mediante el cálculo de la  $d$  de Cohen (Cohen, 1992). Se consideró un tamaño del efecto pequeño cuando  $d < 0,20$ , mediano cuando  $d$  entre 0,20 y 0,80, y grande cuando  $d > 0,80$  (Cohen, 1992).

Se calcularon correlaciones de Pearson, Spearman o Kendall, según el tipo de variables y su normalidad, con la finalidad de establecer asociaciones entre distintas variables. Para evaluar qué factores determinaban una mejor o peor evolución se realizó un análisis de regresión lineal múltiple por pasos.

El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante SPSS Statistics versión 22. Se utilizó en todos los métodos estadísticos un nivel de significancia de  $\alpha=0,05$ .



## **V. RESULTADOS**





## V. RESULTADOS

### 5A. Fase I

#### 5A.1. Características generales de la muestra

Se incluyeron un total de 213 pacientes, de los cuales el 62% fueron niños (n=133) y el 38% niñas (n=80). La edad media en el momento de la valoración inicial fue de 12,1±2,1 años (IC<sub>95%</sub> 11,8-12,3). El 63% (n=134) fueron púberes (estadio de desarrollo puberal de Tanner superior a I), y el 37% prepúberes (n=79).

En la tabla 14 se presentan las características por grupo según el criterio de obesidad, no observándose diferencias significativas en edad, sexo y desarrollo puberal entre niños con normopeso (grupo control) y niños con obesidad.

*Tabla 14. Características generales de la muestra*

	Control (n=17)	Obesidad (n=196)	p-valor
<b>Edad</b>	12,5±2,5	12,0±2,1	ns <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	11,2 ; 13,8	11,7 ; 12,3	
<b>Sexo</b>			ns <sup>b</sup>
Niños (%)	8 (47,1)	125 (63,8)	
Niñas (%)	9 (52,9)	71 (36,2)	
<b>Desarrollo puberal</b>			ns <sup>b</sup>
Prepúber (%)	6 (35,3)	73 (37,2)	
Púber (%)	11 (64,7)	123 (62,8)	

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

<sup>b</sup> chi-cuadrado

## **5A.2. Comparación de las características antropométricas, bioquímicas y vasculares entre el grupo control y el grupo con obesidad**

### **5A.2.1. Características antropométricas**

La tabla 15 presenta datos comparativos de las variables antropométricas, encontrando como cabía esperar, diferencias significativas entre el grupo control y grupo con obesidad en todos los parámetros presentados. Las diferencias continuaron siendo significativas al ajustarlas por edad y sexo.

### **5A.2.2. Características bioquímicas**

Los niños con obesidad presentaron valores superiores de col-LDL, TG, glucosa, insulina, índice HOMA y ácido úrico, así como valores más bajos de col-HDL. Se hallaron también ratios más elevadas de TG/col-HDL, col-Total/col-HDL y col-LDL/col-HDL. No se obtuvieron diferencias significativas en el col-Total (tabla 16). Estas diferencias continuaron siendo significativas al ajustar por edad y sexo, excepto para el col-LDL.

Adicionalmente, un 9,3% (n=13) de los niños con obesidad presentaron SM según el criterio adaptado de la IDF.

**Tabla 15. Comparación variables antropométricas entre grupo control y grupo con obesidad**

Variable	Control (n=17)	Obesidad (n=196)	p-valor <sup>a</sup>
<b>zIMC</b>	-0,37±0,94	2,89±0,66	<0,001
IC <sub>95%</sub>	-0,85 ; 0,11	2,80 ; 2,99	
<b>zTalla</b>	0,24±0,86	0,88±1,04	0,015
IC <sub>95%</sub>	-0,20 ; 0,68	0,73 ; 1,03	
<b>zPB</b>	-0,19±0,55	3,08±1,23	<0,001
IC <sub>95%</sub>	-0,47 ; 0,09	2,91 ; 3,26	
<b>zPT</b>	-0,21±0,44	2,77±1,03	<0,001
IC <sub>95%</sub>	-0,44 ; 0,01	2,62 ; 2,92	
<b>zPSE</b>	-0,01±0,35	3,46±1,44	<0,001 <sup>b</sup>
IC <sub>95%</sub>	-0,19 ; 0,18	3,25 ; 3,66	
<b>%GC</b>	16,5±5,4	45,0±8,6	<0,001
IC <sub>95%</sub>	13,6 ; 19,4	43,8 ; 46,3	
<b>zCC</b>	0,37±0,77	5,80±1,91	<0,001
IC <sub>95%</sub>	-0,03 ; 0,77	5,52 ; 6,08	
<b>ICT</b>	0,41±0,03	0,61±0,06	<0,001
IC <sub>95%</sub>	0,40 ; 0,43	0,60 ; 0,62	

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

<sup>b</sup> U de Mann-Whitney

**Tabla 16. Comparación de las variables bioquímicas entre grupo control y grupo con obesidad**

Variable	Control (n=17)	Obesidad (n=196)	p-valor <sup>a</sup>
<b>Col-Total (mg/dL)</b>	160±20	165±34	ns
IC <sub>95%</sub>	150 ; 170	160 ; 170	
<b>Col-LDL (mg/dL)</b>	95±12	106±29	0,006
IC <sub>95%</sub>	89 ; 102	102 ; 110	
<b>Col-HDL (mg/dL)</b>	62±13	48±11	<0,001
IC <sub>95%</sub>	55 ; 68	47 ; 50	
<b>TG (mg/dL)</b>	55±14	95±50	<0,001 <sup>b</sup>
IC <sub>95%</sub>	48 ; 62	88 ; 102	
<b>Ratio TG/col-HDL</b>	0,92±0,28	2,13±1,39	<0,001
IC <sub>95%</sub>	0,78 ; 1,07	1,93 ; 2,32	
<b>Ratio col-Total/col-HDL</b>	2,66±0,41	3,53±0,96	<0,001
IC <sub>95%</sub>	2,45 ; 2,86	3,40 ; 3,67	
<b>Ratio LDL/HDL</b>	1,61±0,40	2,29±0,84	<0,001
IC <sub>95%</sub>	1,40 ; 1,81	2,17 ; 2,41	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	86±8	91±8	0,004
IC <sub>95%</sub>	82 ; 90	90 ; 92	
<b>Insulina (mU/L)</b>	7,5±2,5	23,3±14,9	<0,001
IC <sub>95%</sub>	6,3 ; 8,8	21,2 ; 25,4	
<b>HOMA</b>	1,61±0,60	5,29±3,42	<0,001
IC <sub>95%</sub>	1,30 ; 1,91	4,80 ; 5,77	
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	4,4±1,2	5,3±1,4	0,008
IC <sub>95%</sub>	3,8 ; 5,0	5,1 ; 5,5	

Col-Total: colesterol total; col-HDL: colesterol HDL; col-LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

<sup>b</sup> U de Mann-Whitney

### 5A.2.3. Parámetros vasculares

Los pacientes con obesidad presentaron cifras de TA significativamente más elevadas que los controles (tabla 17), incluso ajustado por edad y sexo. Además, en un 49,6% (n=66) de los participantes con obesidad se halló tensión arterial por encima de lo considerado normal para edad, sexo y talla, y en concreto 27 pacientes (20,3%) presentaron HTA.

**Tabla 17. Comparación de la tensión arterial entre grupo control y grupo con obesidad**

Variable	Controles (n=17)	Obesidad (n=133)	p-valor <sup>a</sup>
<b>TAS (mmHg)</b>	104±10	115±11	<0,001
IC <sub>95%</sub>	99 ; 109	113 ; 117	
<b>zTAS</b>	-0,37±0,65	0,60±0,94	<0,001
IC <sub>95%</sub>	-0,71 ; -0,03	0,44 ; 0,76	
<b>TAD (mmHg)</b>	64±6	69±9	0,017
IC <sub>95%</sub>	61 ; 67	68 ; 71	
<b>zTAD</b>	0,08±0,54	0,50±0,75	0,028
IC <sub>95%</sub>	-0,20 ; 0,36	0,37 ; 0,63	
<b>TA elevada (%)</b>	-	39 (29,3)	-
<b>HTA estadio 1 (%)</b>	-	22 (16,5)	-
<b>HTA estadio 2 (%)</b>	-	5 (3,8)	-

TA: tensión arterial; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; HTA: hipertensión; zTAD: z-score de la tensión arterial diastólica; zTAS: z-score de la tensión arterial sistólica

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

Entre los participantes con **obesidad e HTA y aquellos con obesidad pero sin HTA** no se encontraron diferencias significativas en la edad ( $11,8\pm 1,9$  y  $12,0\pm 2,0$  años respectivamente) ni en la proporción de niños y niñas en cada grupo (con HTA: 63% niños y 37% niñas; sin HTA: 60% niños y 40% niñas). La prevalencia de HTA en niños con obesidad ( $n=17$ , 29%) fue ligeramente superior a la encontrada en las niñas ( $n=10$ , 27%), sin diferencias significativas.

A pesar de constatar un zIMC mayor en el grupo con HTA, la diferencia no fue significativa. Tampoco lo fue para el resto de parámetros antropométricos analizados, excepto para el zPSE el cual fue mayor en el grupo con obesidad e HTA (tabla 18), incluso ajustado por edad y sexo.

Respecto a la comparación de las variables bioquímicas entre los participantes con obesidad con y sin HTA, no se hallaron diferencias significativas a pesar de encontrarse valores aumentados para todos los parámetros, excepto para el col-HDL que estaba más disminuido en aquellos afectados de HTA (tabla 19). No obstante, sí se obtuvieron valores significativamente superiores de insulina y HOMA en aquellos participantes con HTA al ajustarlo por edad y sexo.

**Tabla 18. Comparación variables antropométricas entre niños con obesidad con y sin hipertensión**

Variable	Obesidad sin HTA (n=67)	Obesidad e HTA (n=27)	p-valor <sup>a</sup>
<b>zIMC</b>	2,76±0,62	2,99±0,60	ns
<b>zTalla</b>	0,82±0,99	1,00±0,81	ns
<b>zPB</b>	2,97±1,22	3,13±1,48	ns
<b>zPT</b>	2,62±0,85	2,77±0,84	ns
<b>zPSE</b>	3,16±1,31	3,96±1,37	0,011
<b>%GC</b>	44,6±8,3	47,1±8,1	ns
<b>zCC</b>	5,35±1,92	5,92±1,67	ns
<b>ICT</b>	0,59±0,07	0,61±0,06	ns

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

Respecto a los hallazgos vasculares, en la tabla 20 se presentan datos de comparación de variables de rigidez arterial y GIM **entre controles y obesos** con diferencias significativas en el módulo elástico (Ep), índice de aumento (IA) y VOP, incluso ajustado para edad y sexo. El GIM, aunque está aumentado en los pacientes con obesidad, no llega a reflejar un incremento significativo.

**Tabla 19. Comparación de las variables bioquímicas entre niños con obesidad con y sin hipertensión**

Variable	Obesidad sin HTA (n=67)	Obesidad e HTA (n=27)	p-valor <sup>a</sup>
<b>Col-Total (mg/dL)</b>	161±28	165±40	ns
<b>Col-LDL (mg/dL)</b>	103±24	106±31	ns
<b>Col-HDL (mg/dL)</b>	49±10	47±9	ns
<b>TG (mg/dL)</b>	90±53	99±53	ns
<b>Ratio TG/HDL</b>	1,98±1,33	2,26±1,55	ns
<b>Ratio Col-Total/col-HDL</b>	3,39±0,70	3,57±0,86	ns
<b>Ratio col-LDL/col-HDL</b>	2,16±0,59	2,32±0,67	ns
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	90±8	90±7	ns
<b>Insulina (mU/L)</b>	20,8±13,3	27,0±16,2	ns
<b>HOMA</b>	4,64±2,97	6,08±3,75	ns
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	5,3±1,1	5,6±1,8	ns
<b>SM (%)</b>	2 (3,6)	4 (18,2)	-

Col-Total: colesterol total; col-HDL: colesterol HDL; col-LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

<sup>b</sup> U de Mann-Whitney



**Tabla 20. Comparación de rigidez arterial y grosor íntima-media entre grupo control y grupo con obesidad**

Variable	Control (n=17)	Obesidad (n=121)	p-valor <sup>a</sup>
<b>Índice β de rigidez</b>	3,08±0,52	3,34±0,81	ns
IC <sub>95%</sub>	2,81 ; 3,35	3,20 ; 3,49	
<b>Ep (kPa)</b>	33,82±5,66	39,73±9,49	0,001
IC <sub>95%</sub>	30,91 ; 36,73	39,02 ; 41,44	
<b>CA (mm<sup>2</sup>/kPa)</b>	1,87±1,47	1,61±0,39	ns <sup>b</sup>
IC <sub>95%</sub>	1,12 ; 2,63	1,54 ; 1,68	
<b>IA</b>	17,10±19,95	3,21±11,17	0,012
IC <sub>95%</sub>	6,84 ; 27,36	1,20 ; 5,22	
<b>VOP (m/s)</b>	3,49±0,28	3,77±0,42	0,002
IC <sub>95%</sub>	3,35 ; 3,64	3,69 ; 3,84	
<b>GIM medio (mm)</b>	0,44±0,06	0,46±0,06	ns
IC <sub>95%</sub>	0,41 ; 0,47	0,44 ; 0,47	

CA: compliance arterial; Ep: módulo elástico; GIM: grosor íntima-media; IA: índice de aumento; VOP: velocidad onda de pulso

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

<sup>b</sup> U de Mann-Whitney

Entre los participantes con obesidad con y sin HTA, no se obtuvieron diferencias significativas en las variables de rigidez y grosor arterial (tabla 21). No obstante, una tendencia al aumento se pudo observar en la VOP.

**Tabla 21. Comparación de rigidez arterial y grosor íntima-media entre niños con obesidad con y sin hipertensión**

Variable	Obesidad sin HTA (n=59)	Obesidad e HTA (n=22)	p-valor <sup>a</sup>
Índice $\beta$ de rigidez	3,32±0,80	3,02±0,64	ns
Ep (kPa)	38,13±9,07	38,90±9,54	ns
CA (mm <sup>2</sup> /kPa)	1,67±0,40	1,59±0,42	ns
IA	3,56±11,78	2,64±10,40	ns
VOP (m/s)	3,70±0,40	3,76±0,46	ns
GIM medio (mm)	0,46±0,06	0,45±0,05	ns

CA: compliance arterial; Ep: módulo elástico; GIM: grosor íntima-media; IA: índice de aumento; VOP: velocidad onda de pulso

<sup>a</sup> t-Student para muestras independientes

<sup>b</sup> U de Mann-Whitney

### **5A.3. Características de la muestra cuando es clasificada según resistencia a la insulina**

Para clasificar la RI se utilizó el criterio HOMA $\geq$ 3,6 (Martínez-Costa et al., 2011). Un 63% (n=121) de los niños con obesidad presentaron RI. El 37% (n=71) restante fue clasificado como nRI. Se encontraron diferencias significativas en sexo entre el grupo control y el grupo nRI; y en edad, sexo y desarrollo puberal entre el nRI y el RI. No se hallaron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo RI (tabla 22).

**Tabla 22. Características generales del grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina según HOMA $\geq$ 3,6**

Variable	Control (n=17)	nRI (n=71)	RI (n=121)
<b>Edad</b>	12,5 $\pm$ 2,5	11,2 $\pm$ 2,2	12,5 $\pm$ 1,9 <sup>ΔΔΔ</sup>
IC <sub>95%</sub>	11,2 ; 13,8	10,7 ; 11,7	12,2 ; 12,8
<b>Sexo</b>			
<b>Niños (%)</b>	8 (47,1)	53 (74,6) *	68 (56,2) <sup>Δ</sup>
<b>Niñas (%)</b>	9 (52,9)	18 (25,4)	53 (43,8)
<b>Desarrollo puberal</b>			
<b>Prepúber (%)</b>	6 (35,3)	41 (57,7)	30 (24,8) <sup>ΔΔΔ</sup>
<b>Púber (%)</b>	11 (64,7)	30 (42,3)	91 (75,2)

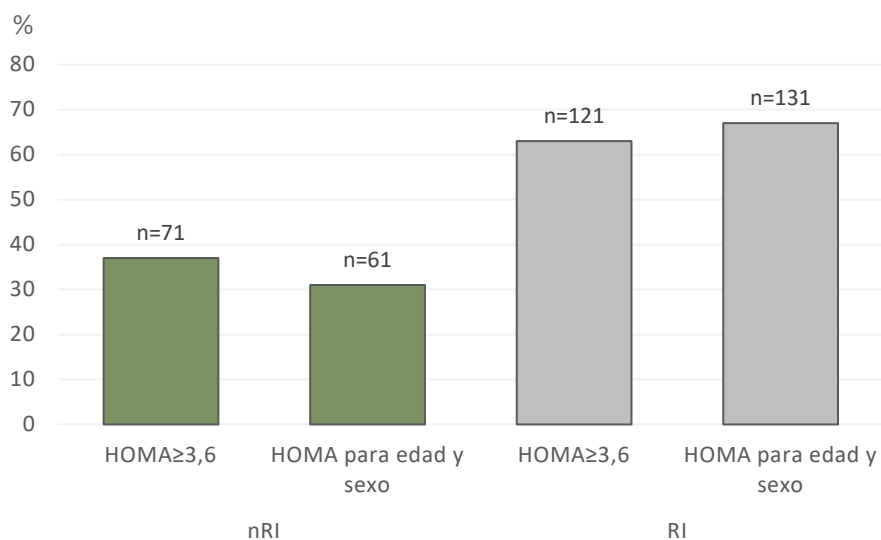
\* Control vs. nRI (\*p-valor $\leq$ 0,05; \*\*p-valor $\leq$ 0,01; \*\*\*p-valor $\leq$ 0,001)

♦ Control vs. RI (♦p-valor $\leq$ 0,05; ♦♦p-valor $\leq$ 0,01; ♦♦♦p-valor $\leq$ 0,001)

Δ nRI vs. RI (Δp-valor $\leq$ 0,05; ΔΔp-valor $\leq$ 0,01; ΔΔΔp-valor $\leq$ 0,001)

Teniendo en cuenta el sexo y el desarrollo puberal, las participantes niñas (74,6% RI, 25,4% nRI; p-valor 0,011) y los participantes púberes (75,2% RI, 24,8% nRI; p-valor <0,001) fueron en su mayoría RI. En cambio, los niños (56,2% RI, 43,8% nRI) y los prepúberes (42,3% RI, 57,7% nRI) se distribuyeron de forma más equitativa en los grupos.

Para valorar si el criterio planteado se ajustaba a lo recientemente publicado por Shashaj et al. (Shashaj et al., 2016), clasificamos a los participantes según el percentil 75 de HOMA para edad y sexo, observando valores muy similares de RI y nRI (figura 7).



**Figura 7. Frecuencias relativas de resistentes y no resistentes a la insulina según criterio utilizado**

Con la aplicación de este criterio, se observó que un 68% (n=131) presentaba RI, mientras que un 32% (n=61) no la presentaba. Aplicando este criterio se produjo el movimiento entre grupos de 16 participantes: 13 pasaron del grupo nRI al RI (9,3±1,0 años, 92,3% niños, 76,9% prepúberes), 3 pasaron del grupo RI al nRI (14,0±1,1 años, 100% niñas, 100% púberes). Mediante esta clasificación, solo se observaron diferencias en el desarrollo puberal (p-valor ≤0,01) entre el grupo nRI y el grupo RI (tabla 23).

**Tabla 23. Comparación de grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina utilizando punto de corte de HOMA para edad y sexo**

Variable	Control (n=17)	nRI (n=61)	RI (n=131)
<b>Edad</b>	12,5±2,5	11,8±2,2	12,2±2,0
IC <sub>95%</sub>	11,2 ; 13,8	11,2 ; 12,3	11,8 ; 12,5
<b>Sexo</b>			
<b>Niños (%)</b>	8 (47,1)	41 (67,2)	80 (61,1)
<b>Niñas (%)</b>	9 (52,9)	20 (32,8)	51 (38,9)
<b>Desarrollo puberal</b>			
<b>Prepúber (%)</b>	6 (35,3)	31 (50,8)	40 (30,5) <sup>ΔΔ</sup>
<b>Púber (%)</b>	11 (64,7)	30 (49,2)	91 (69,5)

\* Control vs. nRI (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

♦ Control vs. RI (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

Δ nRI vs. RI (Δp-valor≤0,05; ΔΔp-valor≤0,01; ΔΔΔp-valor≤0,001)

#### **5A.4. Comparación de las características antropométricas, bioquímicas y vasculares entre grupos control, resistentes y no resistentes a la insulina**

##### **5A.4.1. Características antropométricas**

Aplicando el criterio establecido de HOMA≥3,6, se obtuvieron diferencias significativas en todos los parámetros antropométricos analizados al comparar los grupos con obesidad (nRI y RI) con el grupo control, excepto el zTalla, el cual fue significativamente superior en el grupo RI respecto al grupo control (tabla 24). Estas diferencias continuaron siendo significativas ajustadas por edad y sexo.

Entre los grupos con obesidad, los niños con obesidad y RI presentaron mayor adiposidad expresada mediante el zPSE y %GC, y mayor adiposidad abdominal mediante zCC e ICT, pero sin diferencias en el zIMC (tabla 24). Sin embargo, al ajustarlo por edad y sexo, el grupo RI sí presentó un incremento significativo en el zIMC al compararlo con el nRI.

**Tabla 24. Comparación variables antropométricas entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina**

Variable	Control (n=17)	nRI (n=71)	RI (n=121)
<b>zIMC<sup>a</sup></b>	-0,37±0,94	2,79±0,67 ***	2,94±0,64 ***
IC <sub>95%</sub>	-0,85 – 0,11	2,63 – 2,95	2,83 – 3,06
<b>zTalla<sup>a</sup></b>	0,24±0,86	0,80±0,98	0,92±1,07 *
<b>zPB<sup>a</sup></b>	-0,19±0,55	2,93±1,30 ***	3,17±1,15 ***
<b>zPT<sup>a</sup></b>	-0,21±0,44	2,76±1,07 ***	2,77±0,96 ***
<b>zPSE<sup>b</sup></b>	-0,01±0,35	3,21±1,74 ***	3,58±1,15 *** <sup>Δ</sup>
<b>%GC<sup>a</sup></b>	16,53±5,43	41,95±8,95 ***	46,92±7,80 *** <sup>ΔΔΔ</sup>
<b>zCC<sup>a</sup></b>	0,37±0,77	4,84±1,65 ***	6,33±1,87 *** <sup>ΔΔΔ</sup>
<b>ICT<sup>a</sup></b>	0,41±0,03	0,58±0,06 ***	0,62±0,06 *** <sup>ΔΔΔ</sup>

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> ANOVA de un factor; <sup>b</sup> Kruskal-Wallis

\* Control vs. nRI (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

† Control vs. RI (†p-valor≤0,05; ††p-valor≤0,01; †††p-valor≤0,001)

Δ nRI vs. RI (Δp-valor≤0,05; ΔΔp-valor≤0,01; ΔΔΔp-valor≤0,001)

### 5A.4.2. Bioquímicas

En la tabla 25 se presentan los resultados bioquímicos comparativos entre los tres grupos. Destaca la reducción significativa del col-HDL con la obesidad y con la RI, así como el aumento de los TG. La ratio TG/col-HDL aumenta también entre los grupos (figura 8). Mientras que las diferencias en el col-HDL se mantienen entre todos los grupos al ser ajustadas para edad y sexo, el aumento de TG y de la ratio TG/col-HDL se mantienen significativos entre el grupo control y RI, y grupo nRI y RI, pero no para la comparación del control frente a nRI.

Se observa también un aumento significativo de la ratio col-Total/col-HDL y de la ratio col-LDL/col-HDL entre los grupos con obesidad y grupo control, con valores superiores en el grupo RI respecto al nRI para ambos parámetros, aunque no significativo. No obstante, al ajustar por edad y sexo, la diferencia no es significativa entre control y nRI, pero sí entre control y RI y entre ambos grupos con obesidad.

Los valores de insulina y HOMA aumentaron también con la obesidad y la RI, con diferencias significativas entre los tres grupos de estudio. Se hallaron niveles de glucosa en ayunas significativamente aumentados en el grupo RI, pero similares entre el grupo control y el nRI. Las diferencias entre el grupo control y el RI, y el nRI y el RI continuaron siendo significativas al ajustar por edad y sexo, excepto entre el grupo control y el nRI para insulina y HOMA.

**Tabla 25. Comparación variables bioquímicas entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina**

	Control (n=17)	nRI (n=71)	RI (n=121)
<b>Col-Total (mg/dL) <sup>a</sup></b>	160±20	166±32	164±36
<b>Col-LDL (mg/dL) <sup>a</sup></b>	95±12	107±27	105±31
<b>Col-HDL (mg/dL) <sup>a</sup></b>	62±12	52±11 <sup>***</sup>	46±10 <sup>***,ΔΔ</sup>
<b>TG (mg/dL) <sup>b</sup></b>	55±14	76±30 <sup>**</sup>	106±56 <sup>***,ΔΔΔ</sup>
<b>Ratio TG/col-HDL <sup>a</sup></b>	0,92±0,28	1,56±0,77 <sup>***</sup>	2,46±1,57 <sup>***,ΔΔΔ</sup>
<b>Ratio col-Total/col-HDL <sup>a</sup></b>	2,66±0,41	3,34±0,90 <sup>***</sup>	3,66±0,99 <sup>***</sup>
<b>Ratio col-LDL/col-HDL <sup>a</sup></b>	1,61±0,40	2,17±0,79 <sup>*</sup>	2,37±0,86 <sup>***</sup>
<b>Glucosa (mg/dL) <sup>a</sup></b>	86±8	87±6	94±7 <sup>***,ΔΔΔ</sup>
<b>Insulina (mU/L) <sup>a</sup></b>	7,5±2,5	12,2±2,9 <sup>***</sup>	29,8±15,2 <sup>***,ΔΔΔ</sup>
<b>HOMA <sup>a</sup></b>	1,61±0,60	2,62±0,62 <sup>***</sup>	6,85±3,43 <sup>***,ΔΔΔ</sup>
<b>Ácido úrico (mg/dL) <sup>a</sup></b>	4,4±1,2	5,1±1,2	5,5±1,4 <sup>♦♦</sup>
<b>SM (%)</b>		1 (2,3)	12 (13,3)

Col-Total: colesterol total; col-HDL: colesterol HDL; col-LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos

<sup>a</sup> ANOVA de un factor; <sup>b</sup> Kruskal-Wallis

\* Control vs. nRI (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

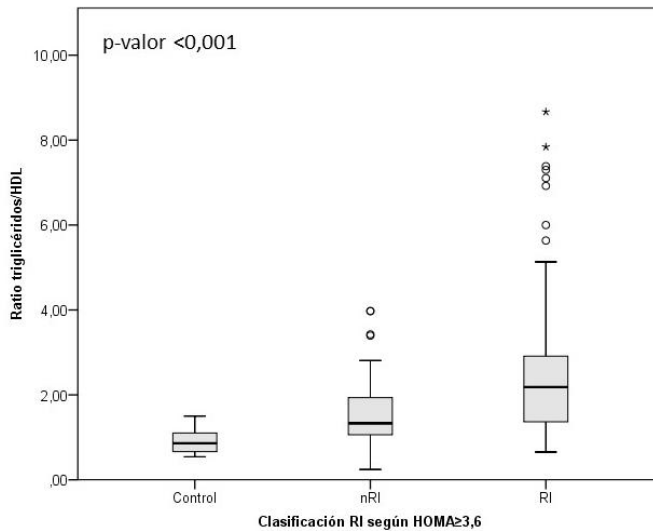
♦ Control vs. RI (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

Δ nRI vs. RI (Δp-valor≤0,05; ΔΔp-valor≤0,01; ΔΔΔp-valor≤0,001)

Además, 27 niños con obesidad presentaron glucosa en ayunas elevada (100-125mg/dL) según el criterio de la *American Diabetes Association* (American Diabetes Association, 2017), todos ellos del grupo RI. Los 167 restante presentaron valores de glucosa en ayunas dentro de la normalidad.



Por último, el ácido úrico fue superior en los niños con obesidad y RI respecto al grupo control, pero similar al hallado en los niños con obesidad no insulino-resistentes. El aumento del ácido úrico se pudo constatar también en nRI frente a los controles al ajustarlo por edad y sexo.



**Figura 8. Ratio triglicéridos/colesterol HDL por grupo de estudio**

### 5A.4.3. Parámetros vasculares

Los parámetros de tensión arterial reflejaron un incremento entre el grupo control y los grupos nRI y RI, tanto para los valores absolutos (TAS y TAD) como para los valores ajustados a edad, sexo y talla (zTAS y zTAD), siendo significativo para TAS y zTAS al compararlo

con ambos grupos, pero con incremento significativo en TAD y zTAD solo en grupo RI respecto al control (tabla 26). Estas diferencias continuaron siendo significativas ajustadas por edad y sexo.

Entre los grupos con obesidad, los RI presentaron mayor tensión arterial que los nRI, alcanzando la significación estadística para TAS, TAD y zTAD, incluso ajustado para edad y sexo. Además, la prevalencia de HTA en el grupo RI fue ligeramente superior a la observada en el grupo nRI, aunque no significativa (tabla 26).

**Tabla 26. Comparación de la tensión arterial entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina**

	Control (n=17)	nRI (n=56)	RI (n=77)
<b>TAS (mmHg) <sup>a</sup></b>	104±10	111±9 *	117±11 ♦♦,ΔΔ
<b>zTAS <sup>a</sup></b>	-0,37±0,65	0,44±0,79 ***	0,71±1,02 ♦♦♦
<b>TAD (mmHg) <sup>a</sup></b>	64±6	66±9	71±8 ♦♦,ΔΔ
<b>zTAD <sup>a</sup></b>	0,08±0,54	0,31±0,76	0,64±0,72 ♦,Δ
<b>TA elevada (%)</b>	-	17 (30,4)	22 (28,6)
<b>HTA estadio 1 (%)</b>	-	6 (10,7)	16 (20,8)
<b>HTA estadio 2 (%)</b>	-	1 (1,8)	4 (5,2)
<b>Total HTA (%)</b>	-	7 (12,5)	20 (26,0)

TA: tensión arterial; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; HTA: hipertensión; zTAD: z-score de la tensión arterial diastólica; zTAS: z-score de la tensión arterial sistólica

<sup>a</sup> ANOVA de un factor

\* Control vs. nRI (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

♦ Control vs. RI (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

Δ nRI vs. RI (Δp-valor≤0,05; ΔΔp-valor≤0,01; ΔΔΔp-valor≤0,001)

En la tabla 27 se presentan datos de comparación de variables de rigidez arterial y GIM. Comparados con el grupo control, los grupos nRI y RI presentaron mayor rigidez arterial, con valores significativamente superiores de Ep en ambos casos, de VOP en el grupo RI, e inferiores de IA en el nRI. Las diferencias continuaron siendo significativas ajustando por edad y sexo. No se hallaron diferencias en el GIM, a pesar de haberse observado un ligero aumento.

**Tabla 27. Comparación de rigidez arterial y grosor íntima-media entre grupo control, resistentes y no resistentes a la insulina**

	Control (n=17)	nRI (n=55)	RI (n=66)
<b>Índice <math>\beta</math> de rigidez<sup>a</sup></b>	3,08±0,52	3,40±0,84	3,29±0,78
<b>Ep (kPa)<sup>a</sup></b>	33,82±5,66	39,24±9,74 *	40,14±9,34 ♦♦
<b>CA (mm<sup>2</sup>/kPa)<sup>b</sup></b>	1,87±1,47	1,62±0,41	1,60±0,38
<b>IA<sup>a</sup></b>	17,10±19,95	1,93±9,53 *	4,26±12,34
<b>VOP (m/s)<sup>a</sup></b>	3,49±0,28	3,71±0,41	3,81±0,42 ♦
<b>GIM medio (mm)<sup>a</sup></b>	0,44±0,06	0,45±0,07	0,46±0,06

CA: compliance arterial; Ep: módulo elástico; GIM: grosor íntima-media; IA: índice de aumento; VOP: velocidad onda de pulso

<sup>a</sup> ANOVA de un factor; <sup>b</sup> Kruskal-Wallis

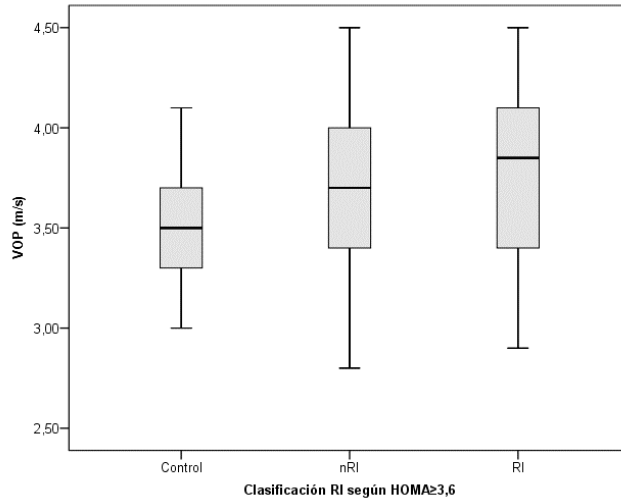
\* Control vs. nRI (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

♦ Control vs. RI (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

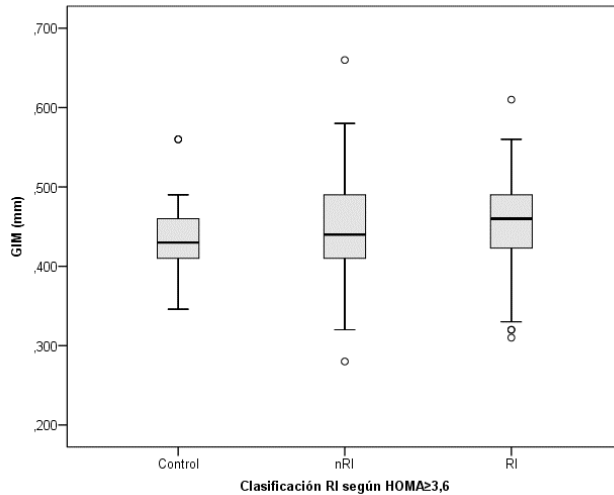
△ nRI vs. RI (△p-valor≤0,05; △△p-valor≤0,01; △△△p-valor≤0,001)

Entre los grupos de niños con obesidad (nRI y RI) no se obtuvieron diferencias significativas, aunque los resultados reflejaron

un aumento en los valores de Ep, IA, VOP (figura 9) y GIM (figura 10), y una disminución en el índice  $\beta$  de rigidez (tabla 27).



**Figura 9. Velocidad de onda de pulso por grupo de estudio**



**Figura 10. Grosor íntima-media por grupo de estudio**

## 5B. Fase II: intervención nutricional y de actividad física personalizada

### 5B.1. Características generales de la muestra

Entre julio del 2016 y febrero del 2018 participaron en la intervención nutricional personalizada un total de 109 escolares y adolescentes con obesidad con una edad media de  $11,8 \pm 2,0$  años (57,8% niños). Las características de la muestra se recogen en la tabla 28. De ellos, 38,5% presentaban obesidad grave, 75,2% RI según  $HOMA \geq 3,6$  y 59,8% desarrollo puberal.

*Tabla 28. Características generales de los participantes en la intervención*

	Media $\pm$ DE	IC95%	Mínimo	Máximo
<b>Edad (años)</b>	11,8 $\pm$ 2,0	11,5 ; 12,2	8,0	15,7
<b>zIMC</b>	2,99 $\pm$ 0,59	2,88 ; 3,10	2,11	4,61
<b>HOMA</b>	5,89 $\pm$ 3,52	5,20 ; 6,57	1,49	24,75
<b>Sexo</b>	Niños n=63 (57,8%) Niñas n=46 (42,2%)			
<b>Desarrollo puberal (n=107)</b>	Prepúberes n=43 (40,2%) Púberes n=64 (59,8%)			
<b>Grado de obesidad</b>	Moderada n=67 (61,5%) Grave n=42 (38,5%)			
<b>Grupo RI (n=105)</b>	nRI n=26 (24,8%) RI n=79 (75,2%)			

nRI: no resistente a la insulina; RI: resistente a la insulina; zIMC: z-score del IMC

Un 67,9% (n=74) de los participantes alcanzó la mitad de la intervención (6 meses), mientras que solo un 49,5% (n=54) finalizó los 12 meses planteados. No observamos diferencias significativas en la edad, sexo, desarrollo puberal, grado de obesidad, RI, zIMC y HOMA al inicio entre quienes abandonan y quienes completan la intervención (tabla 29).

**Tabla 29. Comparación características generales según finalización de la intervención**

	Abandonan (n=55)	Completan 12 meses (n=54)	p-valor
<b>Edad (años)</b>	12,1±2,0	11,6±2,0	ns <sup>a</sup>
<b>zIMC</b>	2,96±0,56	3,03±0,62	ns <sup>a</sup>
<b>HOMA</b>	5,67±3,58	6,11±3,49	ns <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>			
Niños (%)	32 (58,2%)	31 (57,4%)	ns <sup>c</sup>
Niñas (%)	23 (41,8%)	23 (42,6%)	
<b>Desarrollo puberal</b>			
Prepúberes (%)	17 (32,1%)	26 (48,1%)	ns <sup>c</sup>
Púberes (%)	36 (67,9%)	28 (51,9%)	
<b>Grado obesidad</b>			
Moderada (%)	34 (61,8%)	32 (59,3%)	ns <sup>c</sup>
Grave (%)	21 (38,2%)	22 (40,7%)	
<b>Grupo RI</b>			
nRI (%)	15 (28,3%)	11 (21,2%)	ns <sup>c</sup>
RI (%)	38 (71,7%)	41 (78,8%)	

<sup>a</sup> t-student para muestras independientes; <sup>b</sup> U de Mann-Whitney; <sup>c</sup> chi-cuadrado

De los 109 participantes en la intervención, un subgrupo de 22 niños ( $10,94 \pm 1,68$  años, 59,1% niñas, 50% prepúberes, 54,4% con obesidad grave y 63,6% RI según  $HOMA \geq 3,6$ ) participó en el programa de AFR de 4 meses de duración, completándolo un 81,8% ( $n=18$ ).

## **5B.2. Ingesta dietética y frecuencia de consumo de alimentos**

La valoración de las encuestas dietéticas de 3 días en 99 participantes (297 encuestas en total) reflejó un aporte medio de  $2071 \pm 468$  Kcal, repartidas de forma que un  $44 \pm 6\%$  de la energía total procedía de los hidratos de carbono, un  $17 \pm 4\%$  de las proteínas y un  $39 \pm 5\%$  de las grasas ( $11 \pm 3\%$  de la energía total en forma de ácidos grasos saturados,  $16 \pm 3\%$  en forma de ácidos grasos monoinsaturados, y  $3 \pm 1\%$  en forma de ácidos grasos poliinsaturados). El aporte medio de fibra dietética fue de  $13,2 \pm 5,5$  gramos. No observamos diferencias de consumo entre niños obesos con y sin RI.

El análisis de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos reflejó un bajo consumo de frutas (52% de los participantes consumían menos de 1 ración de fruta al día, 23% consumía al menos 1, y sólo un 25% consumía 2-3 raciones al día), verduras (59% y 87% consumía menos de una ración 5-6 veces a la semana en forma de ensalada o guarnición respectivamente; 30% consumía purés de verduras 1-3 veces al mes o menos) y legumbres (sólo un 23% alcanzaba las 2-4 raciones semanales recomendadas). El consumo de alimentos integrales (arroz pasta o pan) también fue bajo (88 y 89% no

lo consumía nunca en el caso del arroz o la pasta, 60% en el caso del pan). El consumo de pescados fue bajo, sólo un 30% consumía pescado blanco al menos 2 veces a la semana y un 26% pescado azul al menos 2 veces a la semana.

El consumo de carnes y derivados cárnicos fue alto. Un 41% de los participantes consumía carnes rojas 2-4 veces a la semana (8% lo hacía incluso por encima de esa frecuencia) y un 60% consumía carnes blancas 2-4 veces a la semana (un 31% por encima de esa frecuencia). El consumo de fiambres magros era superior a 5-6 veces a la semana en 62% de los participantes, y el de embutidos grasos superior a 1 vez a la semana en 47% de los participantes.

El consumo de salsas (tipo mayonesa, ketchup o tomate frito), era igual o superior a una ración a la semana en el 31%, 71% y 76% de los participantes, respectivamente.

La ingesta de galletas, cereales de desayuno y bollería industrial fue alto (25% consumía galletas más de una vez a la semana, 21% bollería industrial más de una vez a la semana, y 28% cereales de desayuno más de una vez a la semana). El consumo de otros dulces como chocolate (20% al menos una vez a la semana) y helados (23% más de uno a la semana) también fue alto.

Respecto a las bebidas, un 42% consumía uno o más zumos industriales a la semana, un 61% refrescos, 11% té azucarados, 41% bebidas isotónicas azucaradas, y 30% batidos industriales. Además, un 6% declaraba consumir bebidas energéticas al menos una vez al mes.



### **5B.3. Gasto energético y actividad física**

De los participantes que inician la intervención, un 52,3% afirmó realizar AF extraescolar reglada con una media de 3 horas a la semana.

Los datos obtenidos del holter calórico (n=83) reflejan un gasto energético total (GET) medio de  $2488 \pm 526$  Kcal, de las cuales  $545 \pm 311$  Kcal fueron por AF (GAF), suponiendo un 21,3% del GET. Estandarizado por el peso corporal de los participantes equivale a  $35,9 \pm 5,4$  Kcal por Kg de peso para GET y  $8,0 \pm 4,5$  Kcal por Kg de peso corporal para GAF.

Sin tener en cuenta las horas de sueño ( $7,3 \pm 0,9$  horas), los participantes pasaban  $13,9 \pm 1,4$  horas diarias en actividades sedentarias y dedicaban  $1,9 \pm 1,0$  horas a AF al día. De dichas horas de AF,  $1,7 \pm 0,9$  horas eran de actividad moderada,  $0,1 \pm 0,2$  horas de actividad intensa y  $0,01 \pm 0,02$  horas de actividad muy muy intensa.

Al comparar los datos de AF entre nRI y RI se observó que los RI tenían un GET superior que los nRI, pero que los nRI un GET/Kg mayor que los RI, que el GAF/Kg y GAF como porcentaje del GET era superior en los nRI y que estos últimos dedicaban más horas a AF, tanto total como moderada (tabla 30). Las diferencias continuaron siendo significativas ajustadas por edad y sexo.

**Tabla 30. Comparación de la actividad física según presencia de resistencia a la insulina**

	nRI (n=21)	RI (n=58)	p-valor
<b>GET (Kcal)</b>	2223±481	2554±509	0,001 <sup>b</sup>
<b>GET/Kg</b>	40,7±3,7	34,0±5,0	<0,001 <sup>a</sup>
<b>GAF (Kcal)</b>	593±340	514±302	ns <sup>b</sup>
<b>GAF/Kg</b>	10,8±4,6	6,9±4,2	<0,001 <sup>b</sup>
<b>GAF (% GET)</b>	25,8±8,6	19,8±9,2	0,003 <sup>b</sup>
<b>Tiempo sedentario</b>	13,5±1,3	14,1±1,5	ns <sup>b</sup>
<b>Tiempo AF total</b>	2,5±0,9	1,6±0,9	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Tiempo AF moderada</b>	2,4±0,8	1,5±0,9	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Tiempo AF intensa</b>	0,2±0,3	0,1±0,2	ns <sup>b</sup>
<b>Tiempo AF muy intensa</b>	0,01±0,02	0,01±0,02	ns <sup>b</sup>

AF: actividad física; GAF: gasto energético por actividad física; GAF/Kg: gasto energético por actividad física según peso corporal; GET: gasto energético total; GET/Kg: gasto energético total según peso corporal; nRI: no resistente a la insulina; RI: resistente a la insulina

<sup>a</sup> t-student para muestras independientes; <sup>b</sup> U de Mann-Whitney

## **5B.4. Respuesta a la intervención**

### **5B.4.1. Evolución de los parámetros antropométricos**

#### **5B.4.1.1. Evolución tras 6 meses de intervención**

Los resultados antropométricos de la evolución durante los primeros 6 meses de intervención reflejan una reducción significativa del zIMC de  $-0,24 \pm 0,25$  DE (IC<sub>95%</sub>  $-0,30$  a  $-0,18$  DE). Se constataron también reducciones significativas en el resto de parámetros, excepto

zCC con reducción no significativa (tabla 31). Ajustado por edad, sexo y zIMC inicial, todas las reducciones continuaron siendo significativas.

**Tabla 31. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención**

	Inicial (n=74)	6 meses (n=74)	Diferencia	p-valor	TE
<b>zIMC</b>	2,94±0,59	2,70±0,56	-0,24±0,25	<0,001 <sup>a</sup>	-0,96
IC <sub>95%</sub>	2,80 ; 3,08	2,57 ; 2,83	-0,30 ; -0,18		
<b>zTalla</b>	0,90±1,22	0,78±1,21	-0,12±0,17	<0,001 <sup>a</sup>	-0,70
IC <sub>95%</sub>	0,62 ; 1,18	0,50 ; 1,06	-0,16 ; -0,08		
<b>zPB</b>	3,24±1,11	3,06±0,96	-0,18±0,64	0,035 <sup>a</sup>	-0,28
IC <sub>95%</sub>	2,91 ; 3,56	2,77 ; 3,35	-0,37 ; 0,01		
<b>zPT</b>	3,04±0,93	2,53±0,69	-0,51±0,77	<0,001 <sup>a</sup>	-0,66
IC <sub>95%</sub>	2,76 ; 3,32	2,32 ; 2,74	-0,75 ; -0,28		
<b>zPSE</b>	3,90±1,50	3,33±0,94	-0,57±1,09	<0,001 <sup>a</sup>	-0,52
IC <sub>95%</sub>	3,44 ; 4,35	3,05 ; 3,62	-0,90 ; -0,24		
<b>%GC</b>	47,0±7,9	43,4±5,7	-3,66±6,33	<0,001 <sup>b</sup>	-0,58
IC <sub>95%</sub>	44,6 ; 49,4	41,7 ; 45,1	-5,58 ; -1,73		
<b>zCC</b>	6,71±1,63	6,40±1,31	-0,32±0,89	ns <sup>b</sup>	-0,36
IC <sub>95%</sub>	6,23 ; 7,20	6,01 ; 6,78	-0,58 ; -0,05		
<b>ICT</b>	0,65±0,04	0,63±0,04	-0,01±0,02	<0,001 <sup>a</sup>	-0,50
IC <sub>95%</sub>	0,63 ; 0,66	0,62 ; 0,64	-0,02 ; -0,01		

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

La evolución durante esta primera mitad de la intervención según el sexo y el desarrollo puberal se presenta en las tablas 53 y 57 de los anexos 6 y 7, respectivamente. No se obtuvieron diferencias significativas en las reducciones de los parámetros entre niñas y niños ni prepúberes y púberes, incluso ajustado para edad, sexo y zIMC inicial.

#### **5B.4.1.2. Evolución tras 12 meses de intervención**

La evolución antropométrica al completar los 12 meses de intervención refleja reducciones estadísticamente significativas de los parámetros antropométricos, excepto el zCC cuya reducción no resultó significativa, incluso ajustado por edad, sexo y zIMC inicial (tabla 32).

Durante este periodo, la reducción media del zIMC fue de  $-0,32 \pm 0,30$  DE (IC95%  $-0,41$  a  $-0,24$ ), que ajustado por el valor inicial equivale a una reducción media del  $-10,5 \pm 9,7\%$  (IC95%  $-13,2$  a  $-7,9\%$ ). Esta reducción implicó que, según los puntos de corte utilizados, 10 (45,5%) participantes con obesidad grave pasaran a clasificarse como obesidad moderada y 5 (15,6%) participantes con obesidad moderada pasaran a clasificarse como sobrepeso.

El análisis de la covarianza determinó una interacción significativa entre el tiempo y el sexo en la evolución del zIMC (p-valor

0,008) y del zCC (p-valor 0,036). Dichas interacciones se reflejan a continuación en la distinta evolución entre niños y niñas.

**Tabla 32. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención**

	Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
<b>zIMC</b>	3,03±0,62	2,71±0,59	-0,32±0,30	<0,001 <sup>a</sup>	-1,07
IC <sub>95%</sub>	2,86 ; 3,20	2,54 ; 2,87	-0,41 ; -0,24		
<b>zTalla</b>	0,91±1,29	0,76±1,29	-0,16±0,23	<0,001 <sup>a</sup>	-0,70
IC <sub>95%</sub>	0,56 ; 1,27	0,40 ; 1,11	-0,22 ; -0,09		
<b>zPB</b>	3,24±1,06	2,80±0,91	-0,44±0,74	<0,001 <sup>a</sup>	-0,59
IC <sub>95%</sub>	2,92 ; 3,57	2,52 ; 3,08	-0,67 ; -0,22		
<b>zPT</b>	2,94±1,02	2,40±0,84	-0,55±0,86	<0,001 <sup>a</sup>	-0,64
IC <sub>95%</sub>	2,63 ; 3,26	2,14 ; 2,66	-0,81 ; -0,28		
<b>zPSE</b>	3,72±1,44	3,13±0,91	-0,60±1,23	0,003 <sup>b</sup>	-0,49
IC <sub>95%</sub>	3,28 ; 4,17	2,85 ; 3,41	-0,98 ; -0,22		
<b>%GC</b>	45,4±7,5	42,8±6,8	-3,02±5,64	<0,001 <sup>a</sup>	-0,54
IC <sub>95%</sub>	43,5 ; 48,1	40,7 ; 44,9	-4,76 ; -1,29		
<b>zCC</b>	6,67±1,46	6,40±1,74	-0,27±1,22	ns <sup>a</sup>	-0,22
IC <sub>95%</sub>	6,23 ; 7,12	5,88 ; 6,93	-0,64 ; 0,10		
<b>ICT</b>	0,64±0,04	0,63±0,05	-0,01±0,04	0,028 <sup>b</sup>	-0,25
IC <sub>95%</sub>	0,63 ; 0,66	0,62 ; 0,65	-0,02 ; 0,01		

IC: intervalo de confianza; ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

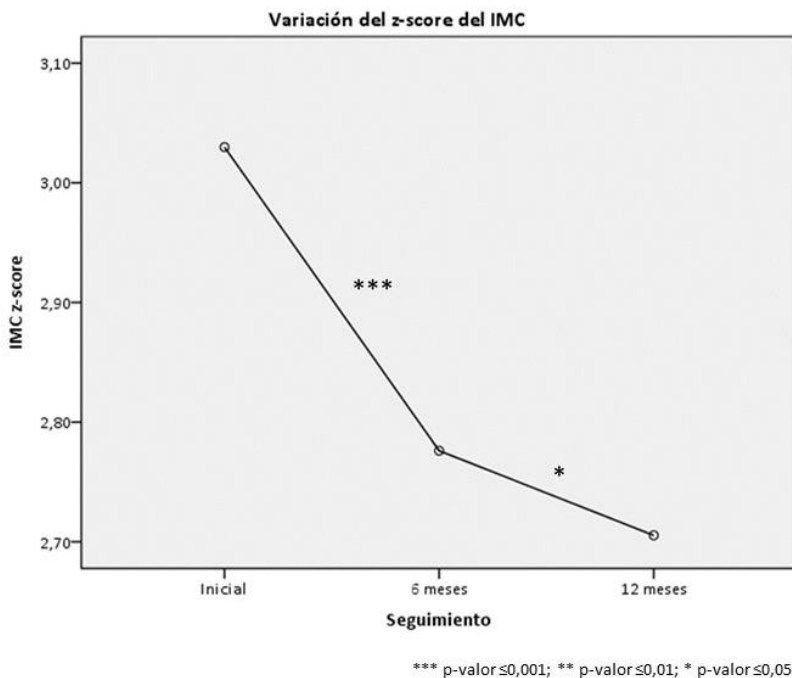
Según el sexo, al finalizar la intervención las niñas redujeron significativamente el zIMC en  $-0,22 \pm 0,31$  DE (IC<sub>95%</sub>  $-0,36$  a  $-0,08$ ) y los niños en  $-0,40 \pm 0,27$  DE (IC<sub>95%</sub>  $-0,50$  a  $-0,30$ ), reducción significativamente superior en los niños. La reducción fue además significativa en las niñas para el resto de parámetros antropométricos, excepto zCC e ICT, incluso ajustado por edad y zIMC inicial. En los niños, la reducción fue estadísticamente significativa para todos los parámetros analizados, excepto zPSE, incluso ajustado por edad y zIMC inicial. La disminución en el zCC fue significativamente superior en los niños respecto a las niñas, en quienes aumentó ligeramente (tabla 54, anexo 6).

Según el desarrollo puberal, los participantes prepúberes redujeron significativamente el zIMC en  $-0,39 \pm 0,33$  DE (IC<sub>95%</sub>  $-0,52$  a  $-0,26$ ) y los púberes en  $-0,26 \pm 0,27$  DE (IC<sub>95%</sub>  $-0,36$  a  $-0,16$ ), sin diferencias significativas entre ellos. La reducción en el resto de parámetros resultó significativa para todas las variables en prepúberes, incluso ajustado por sexo y zIMC inicial. En púberes, no resultaron significativas las reducciones en el zPSE, zCC e ICT, incluso ajustado por sexo y zIMC inicial. La disminución en el zPSE fue significativamente superior en prepúberes respecto a púberes (p-valor 0,029) pero dejó de serlo al ajustarlo por sexo y zIMC inicial (tabla 58, anexo 7).

El análisis de la evolución entre el inicio, los 6 meses de intervención y la finalización (12 meses) de la intervención refleja

mejoras en el zIMC, zPB, zPT, y %GC, significativas incluso ajustadas por edad, sexo y z-score del IMC inicial (tabla 33). Dicho ajuste permitió también observar que la reducción del ICT fue significativa (p-valor 0,034), en particular entre el inicio y los 6 meses de intervención (p-valor 0,029).

En general, la mejora de los parámetros antropométricos fue más pronunciada durante los primeros 6 meses de intervención, siendo el zIMC el único parámetro cuya disminución resultó también significativa entre los 6 y 12 meses de intervención (figura 11).



**Figura 11. Reducción del z-score del IMC durante la intervención**

**Tabla 33. Seguimiento de la evolución antropométrica durante la intervención**

	Inicial (n=54)	6 meses (n=54)	12 meses (n=54)	p-valor
<b>zIMC</b>	3,03±0,62	2,78±0,58***	2,71±0,59*** <sup>♦♦Δ</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	2,86 ; 3,20	2,62 ; 2,94	2,54 ; 2,87	
<b>zTalla</b>	0,91±1,29	0,79±1,30***	0,76±1,29*** <sup>♦♦</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	0,56 ; 1,27	0,44 ; 1,15	0,40 ; 1,11	
<b>zPB</b>	3,24±1,06	3,08±0,87	2,80±0,91*** <sup>♦♦c</sup>	0,003 <sup>b</sup>
IC <sub>95%</sub>	2,92 ; 3,57	2,76 ; 3,40	2,52 ; 3,08	
<b>zPT</b>	2,94±1,02	2,55±0,74*** <sup>c</sup>	2,40±0,84*** <sup>♦♦c</sup>	0,014 <sup>b</sup>
IC <sub>95%</sub>	2,63 ; 3,26	2,28 ; 2,82	2,14 ; 2,66	
<b>zPSE</b>	3,72±1,44	3,27±0,94	3,13±0,91	ns <sup>b</sup>
IC <sub>95%</sub>	3,28 ; 4,17	2,92 ; 3,63	2,85 ; 3,41	
<b>%GC</b>	45,8±7,5	43,0±5,8**	42,8±6,8 <sup>♦</sup>	0,010 <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	43,5 ; 48,1	40,9 ; 45,2	40,7 ; 44,9	
<b>zCC</b>	6,67±1,46	6,40±1,19	6,40±1,74	ns <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	6,23 ; 7,12	5,96 ; 6,84	5,88 ; 6,93	
<b>ICT</b>	0,64±0,04	0,63±0,03	0,63±0,05	ns <sup>a</sup>
IC <sub>95%</sub>	0,63 ; 0,66	0,62 ; 0,64	0,62 ; 0,65	

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tripital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> ANOVA de un factor para medidas repetidas; <sup>b</sup> Friedman; <sup>c</sup> Wilcoxon

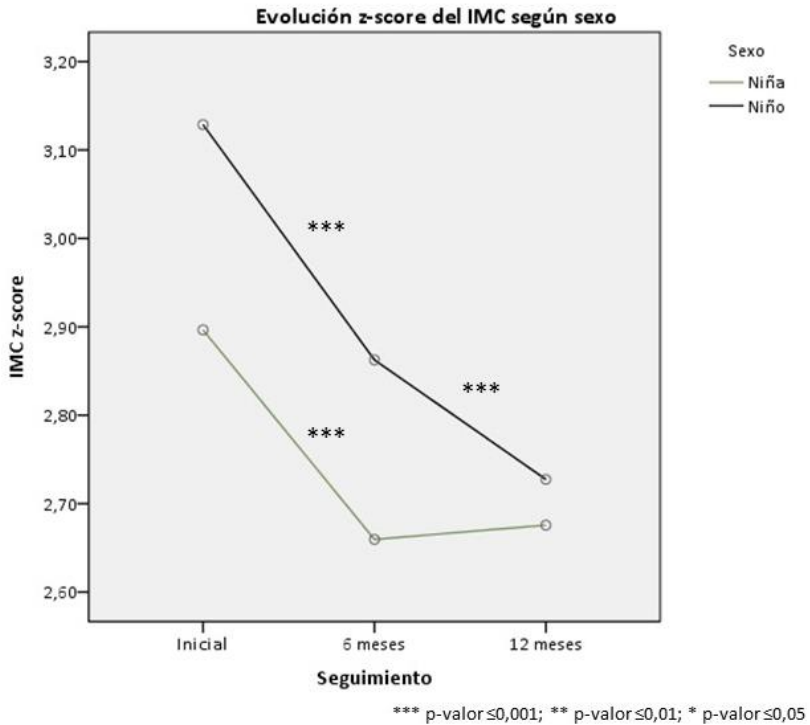
\* Inicial vs. 6 meses (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

<sup>♦</sup> Inicial vs. 12 meses (<sup>♦</sup>p-valor≤0,05; <sup>♦♦</sup>p-valor≤0,01; <sup>♦♦♦</sup>p-valor≤0,001)

<sup>Δ</sup> 6 meses vs. 12 meses (<sup>Δ</sup>p-valor≤0,05; <sup>ΔΔ</sup>p-valor≤0,01; <sup>ΔΔΔ</sup>p-valor≤0,001)



La evolución del zIMC fue distinta en función del sexo, observándose que los niños reducen significativamente este parámetro entre el inicio y los 6 meses de intervención, y entre los 6 y 12 meses de intervención. No obstante, en las niñas la reducción sólo fue significativa en la primera mitad de la intervención, produciéndose un ligero aumento (no significativo) en la segunda mitad (figura 12).

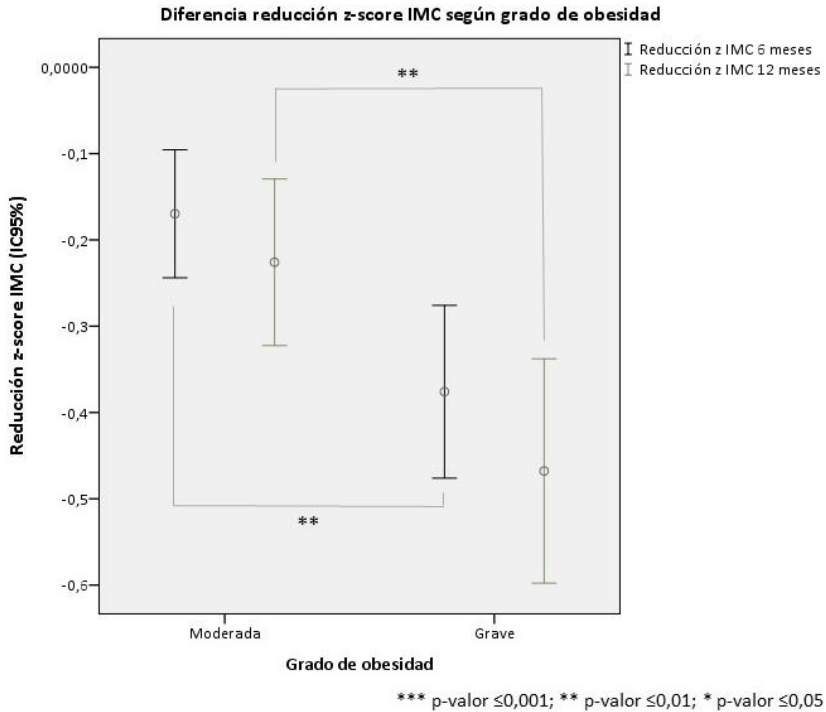


**Figura 12. Evolución z-score del IMC según sexo**

El análisis de las covariables confirmó la influencia del sexo en los cambios obtenidos en el zIMC y zCC mediante la intervención, reflejada anteriormente en la mayor reducción de dichos parámetros en niños respecto a niñas. Así mismo, permitió observar una interacción significativa entre el tiempo y el zIMC inicial para el %GC y el ICT, indicando que el zIMC influye en los cambios en el %GC e ICT durante la intervención.

Según el grado de obesidad, y ajustado por edad y sexo, en los participantes con obesidad grave (n=26) se constataron reducciones significativamente superiores en el zIMC respecto a aquellos con obesidad moderada (n=48), tanto a los 6 meses como a los 12 meses de intervención (figura 13). Las reducciones en zPT, zPSE y %GC también fueron significativamente superiores en los participantes con obesidad grave tras 6 meses de intervención, incluso ajustado (tabla 61, anexo 8). El ajuste por edad y sexo determinó diferencias significativas también en el ICT (p-valor 0,019). Tras 12 meses de intervención, las diferencias en estos últimos parámetros sólo resultaron significativas para el zPSE, aunque no al ajustarlo por edad, sexo y zIMC inicial (tabla 62, anexo 8).

La intervención supone reducciones significativas en el zIMC tanto en obesidad grave como moderada, incluso ajustado por edad, sexo y zIMC inicial. No obstante, la mejora en la composición corporal se observa en los participantes con obesidad grave, en quienes disminuye significativamente el zPB, zPT, zPSE y %GC (tabla 34).



**Figura 13. Reducción del z-score del IMC según grado de obesidad**

Una mayor reducción del zIMC tras 12 meses de intervención se correlacionó con sexo masculino ( $\rho$  de Spearman=-0,333; p-valor 0,014; n=54), mayor grado de obesidad ( $\rho$  de Spearman=-0,441; p-valor 0,001; n=54), y mayor zIMC inicial ( $r$ =-0,329; p-valor 0,015; n=54), pero no con la edad, desarrollo puberal, RI ni HOMA inicial. Así mismo, una mayor reducción del zIMC y %GC a los 6 meses de intervención se correlacionó con mayor reducción del zIMC a los 12 meses ( $r$ =0,788; p-valor  $< 0,001$ ; n=54 y  $r$ =0,503; p-valor 0,002; n=35, respectivamente).

**Tabla 34. Seguimiento de la evolución antropométrica durante la intervención según grado de obesidad**

		Inicial (n=54)	6 meses (n=54)	12 meses (n=54)	p-valor
z IMC	Moderada	2,60±0,24	2,43±0,32***	2,37±0,38***	<0,001 <sup>a</sup>
	Grave	3,66±0,42	3,28±0,51***	3,19±0,50*** <sup>Δ</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
zTalla	Moderada	0,79±1,30	0,66±1,30***	0,62±1,29***	<0,001 <sup>a</sup>
	Grave	1,09±1,28	0,98±1,31*	0,95±1,30*	0,019 <sup>a</sup>
z PB	Moderada	2,80±0,72	2,70±0,57	2,68±0,76	ns <sup>a</sup>
	Grave	4,13±1,18	3,68±0,95	3,26±0,78*** <sup>Δ</sup>	0,003 <sup>a</sup>
z PT	Moderada	2,76±0,61	2,51±0,71	2,48±0,75	ns <sup>b</sup>
	Grave	3,51±1,43	2,62±0,80*	2,72±0,97*	0,031 <sup>a</sup>
z PSE	Moderada	3,09±0,71	2,93±0,64	2,99±0,73	ns <sup>a</sup>
	Grave	5,09±1,91	3,79±1,11*	3,57±1,17*	0,015 <sup>a</sup>
%GC	Moderada	44,5±5,7	43,0±5,7	42,5±6,8	ns <sup>a</sup>
	Grave	49,2±10,0	43,1±6,1*** <sup>c</sup>	44,8±7,7* <sup>c</sup>	0,025 <sup>b</sup>
z CC	Moderada	6,11±1,47	6,11±1,22	5,94±1,71	ns <sup>b</sup>
	Grave	7,32±1,45	6,86±1,02	6,80±1,38	ns <sup>a</sup>
ICT	Moderada	0,63±0,03	0,63±0,03	0,63±0,04	ns <sup>a</sup>
	Grave	0,67±0,04	0,64±0,03	0,65±0,03	ns <sup>a</sup>

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> ANOVA de un factor para medidas repetidas; <sup>b</sup> Friedman; <sup>c</sup> Wilcoxon

\* Inicial vs. 6 meses (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

♦ Inicial vs. 12 meses (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

<sup>Δ</sup> 6 meses vs. 12 meses (<sup>Δ</sup>p-valor≤0,05; <sup>ΔΔ</sup>p-valor≤0,01; <sup>ΔΔΔ</sup>p-valor≤0,001)

### **5B.4.2. Evolución parámetros bioquímicos**

La intervención de 12 meses de duración no implicó mejoras significativas en parámetros del perfil lipídico analizados, pero sí en parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa (glucosa en ayunas, HOMA y HbA1c), inflamación (PCR) y enzimas hepáticas (GPT), incluso ajustado para edad, sexo y ZIMC inicial (tabla 35, tabla 36). Aunque no significativa, destaca también la reducción en los valores de insulina en ayunas.

Según el sexo, las niñas redujeron significativamente el col-LDL y aumentaron el col-HDL. Como consecuencia, las ratios col-Total/col-HDL y col-LDL/col-HDL disminuyeron significativamente. La comparación indicó mayor reducción de dichas ratios en las niñas respecto a los niños, incluso ajustada por edad y ZIMC inicial. Reducciones significativas en insulina, HOMA y HbA1c se observaron en los niños, pero no en las niñas, en quienes la reducción no alcanzó el nivel de significación. La reducción en la glucosa fue significativa en ambos grupos, así como en la PCR y GPT. Una reducción significativa en la GGT se observó también en las niñas (tabla 55-56, anexo 6).

Según el desarrollo puberal, en los participantes prepúberes se produjeron reducciones significativas en la glucosa, PCR y GGT, así como un aumento en el ácido úrico. En los participantes púberes disminuyeron significativamente la glucosa, HbA1c y GPT. Entre ellos se obtuvieron diferencias en la evolución de las ratios col-Total/col-HDL y col-LDL/col-HDL, en el GGT y en ácido úrico (tabla 59-60, anexo

7). Las diferencias en GGT y ácido úrico dejaron de ser significativas al ajustar por sexo y zIMC inicial, mientras que la reducción en la HbA1c pasó a ser significativamente superior en púberes (p-valor 0,015).

**Tabla 35. Evolución parámetros bioquímicos tras 12 meses de intervención**

	Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
<b>Col-Total (mg/dL)</b>	160±31	161±30	1,50±19,82	ns <sup>a</sup>	0,08
IC <sub>95%</sub>	131 ; 168	153 ; 170	-4,13 ; 7,13		
<b>Col-LDL (mg/dL)</b>	104±24	104±22	-0,16±16,06	ns <sup>b</sup>	-0,01
IC <sub>95%</sub>	97 ; 111	98 ; 110	-4,73 ; 4,41		
<b>Col-HDL (mg/dL)</b>	49±12	49±14	0,78±7,36	ns <sup>a</sup>	0,11
IC <sub>95%</sub>	45 ; 52	46 ; 53	-1,31 ; 2,87		
<b>TG (mg/dL)</b>	82±33	87±39	4,64±29,96	ns <sup>a</sup>	0,15
IC <sub>95%</sub>	73 ; 92	76 ; 98	-3,88 ; 13,16		
<b>Ratio TG/col- HDL</b>	1,84±0,97	2,01±1,40	0,17±0,85	ns <sup>b</sup>	0,20
IC <sub>95%</sub>	1,56 ; 2,12	1,61 ; 2,41	-0,07 ; 0,41		
<b>Ratio col- Total/col-HDL</b>	3,43±0,89	3,46±0,96	0,03±0,52	ns <sup>a</sup>	0,06
IC <sub>95%</sub>	3,17 ; 3,68	3,18 ; 3,73	-0,12 ; 0,18		
<b>Ratio col- LDL/col-HDL</b>	2,27±0,82	2,27±0,82	-0,002±0,46	ns <sup>a</sup>	0
IC <sub>95%</sub>	2,04 ; 2,50	2,04 ; 2,50	-0,13 ; 0,13		

Col-Total: colesterol total; col-HDL: colesterol HDL; col-LDL: colesterol LDL; TE: tamaño del efecto; TG: triglicéridos

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

**Tabla 36. Evolución parámetros bioquímicos tras 12 meses de intervención (cont.)**

	Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
<b>Insulina (μU/mL)</b>	25,9±13,8	22,0±9,7	-3,88±13,73	ns <sup>b</sup>	-0,28
IC <sub>95%</sub>	21,9 ; 29,9	19,2 ; 24,8	-7,87 ; 0,11		
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	96±7	92±8	-4,32±7,63	<0,001 <sup>a</sup>	-0,57
IC <sub>95%</sub>	94 ; 98	90 ; 94	-6,49 ; -2,15		
<b>HOMA</b>	6,18±3,42	5,04±2,32	-1,14±3,43	0,029 <sup>b</sup>	-0,33
IC <sub>95%</sub>	5,19 ; 7,17	4,36 ; 5,71	-2,14 ; -0,14		
<b>HbA1c (%)</b>	5,3±0,2	5,2±0,2	-0,07±0,19	0,018 <sup>a</sup>	-0,37
IC <sub>95%</sub>	5,2 ; 5,3	5,1 ; 5,3	-0,14 ; -0,01		
<b>PCR (mg/dL)</b>	4,2±3,7	2,7±2,7	-1,53±2,85	0,003 <sup>b</sup>	-0,54
IC <sub>95%</sub>	3,0 ; 5,4	1,8 ; 3,6	-2,45 ; -0,61		
<b>GPT (U/L)</b>	24,5±11,4	20,5±8,9	-4,02±10,61	0,007 <sup>b</sup>	-0,38
IC <sub>95%</sub>	21,3 ; 27,7	18,0 ; 23,0	-7,00 ; -1,03		
<b>GGT (U/L)</b>	19,0±6,7	18,3±6,6	-0,64±4,44	ns <sup>a</sup>	-0,14
IC <sub>95%</sub>	16,9 ; 21,1	16,3 ; 20,4	-2,03 ; 0,74		
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	5,4±1,4	5,5±1,3	0,11±0,93	ns <sup>a</sup>	0,12
IC <sub>95%</sub>	4,9 ; 5,8	5,1 ; 5,8	-0,17 ; 0,39		

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C reactiva; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

Según el grado de obesidad, los datos de los participantes con obesidad grave reflejaron mejorías significativas en los valores de glucosa, insulina, HOMA y HbA1c, incluso ajustado por edad y sexo. En aquellos con obesidad moderada solo se detectó reducción significativa en la glucosa. La reducción en PCR, GPT y GGT fue también

significativa solo en el grupo con obesidad grave. Paradójicamente, el ácido úrico aumentó significativamente en obesidad grave tras la intervención (tabla 37, tabla 38).

**Tabla 37. Evolución parámetros bioquímicos según grado de obesidad**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
CoIT (mg/dL)	Moderada	158±34	160±32	1,4±20,4	ns <sup>a</sup>	0,07
	Grave	162±26	164±26	1,7±19,3	ns <sup>a</sup>	0,09
LDL (mg/dL)	Moderada	101±25	101±22	-0,7±16,5	ns <sup>a</sup>	-0,04
	Grave	109±22	110±20	0,8±15,7	ns <sup>b</sup>	0,05
HDL (mg/dL)	Moderada	51±14	52±15	1,5±7,4	ns <sup>a</sup>	0,21
	Grave	45±7	44±10	-0,6±7,3	ns <sup>b</sup>	-0,08
TG (mg/dL)	Moderada	79±32	82±37	2,8±32,0	ns <sup>a</sup>	0,09
	Grave	87±36	95±40	7,8±26,6	ns <sup>a</sup>	0,29
Ratio TG/HDL	Moderada	1,75±1,01	1,79±1,27	0,04±0,73	ns <sup>b</sup>	0,05
	Grave	2,00±0,90	2,41±1,55	0,41±1,01	ns <sup>a</sup>	0,41
Ratio coIT/HDL	Moderada	3,27±0,92	3,21±0,85	-0,06±0,46	ns <sup>a</sup>	-0,13
	Grave	3,71±0,77	3,89±1,01	0,19±0,59	ns <sup>b</sup>	0,32
Ratio LDL/HDL	Moderada	2,14±0,86	2,06±0,76	-0,07±0,42	ns <sup>a</sup>	-0,17
	Grave	2,51±0,71	2,63±0,81	0,12±0,52	ns <sup>b</sup>	0,23

coIT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Obesidad moderada vs. obesidad grave (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)



**Tabla 38. Evolución parámetros bioquímicos según grado de obesidad (cont.)**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
Insulina ( $\mu$ U/mL)	Moderada	21,2 $\pm$ 6,9	21,7 $\pm$ 9,5	0,4 $\pm$ 8,4	ns <sup>a</sup>	0,05
	Grave	33,6 $\pm$ 18,6	22,5 $\pm$ 10,3	-11,1 $\pm$ 17,7 <sup>*c</sup>	0,009 <sup>b</sup>	-0,63
Glucosa (mg/dL)	Moderada	96 $\pm$ 7	92 $\pm$ 7	-3,9 $\pm$ 7,9	0,005 <sup>a</sup>	-0,50
	Grave	96 $\pm$ 6	91 $\pm$ 8	-5,1 $\pm$ 7,4	0,005 <sup>a</sup>	-0,69
HOMA	Moderada	5,06 $\pm$ 1,73	4,99 $\pm$ 2,26	-0,07 $\pm$ 2,11	ns <sup>a</sup>	-0,03
	Grave	8,05 $\pm$ 4,62	5,12 $\pm$ 2,50	-2,93 $\pm$ 4,42 <sup>*c</sup>	0,008 <sup>b</sup>	-0,66
HbA1c (%)	Moderada	5,2 $\pm$ 0,1	5,2 $\pm$ 0,2	-0,04 $\pm$ 0,20	ns <sup>a</sup>	-0,20
	Grave	5,4 $\pm$ 0,1	5,3 $\pm$ 0,1	-0,13 $\pm$ 0,17	0,009 <sup>a</sup>	-0,76
PCR (mg/dL)	Moderada	3,1 $\pm$ 3,0	2,0 $\pm$ 1,4	-1,1 $\pm$ 2,8	ns <sup>b</sup>	-0,40
	Grave	6,2 $\pm$ 4,1	3,9 $\pm$ 4,0	-2,3 $\pm$ 2,9	0,006 <sup>a</sup>	-0,78
GPT (U/L)	Moderada	23,5 $\pm$ 11,4	20,7 $\pm$ 8,0	-2,8 $\pm$ 9,5	ns <sup>a</sup>	-0,30
	Grave	26,2 $\pm$ 11,5	20,1 $\pm$ 10,4	-6,1 $\pm$ 12,3	0,023 <sup>a</sup>	-0,49
GGT (U/L)	Moderada	18,0 $\pm$ 5,0	18,9 $\pm$ 6,3	0,9 $\pm$ 0,9	ns <sup>a</sup>	0,20
	Grave	20,7 $\pm$ 9,1	17,3 $\pm$ 7,1	-3,4 $\pm$ 2,7 <sup>*c</sup>	<0,001 <sub>b</sub>	-1,27
Ác. úrico (mg/dL)	Moderada	5,5 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,4	-0,01 $\pm$ 0,9	ns <sup>a</sup>	-0,09
	Grave	5,2 $\pm$ 1,3	5,6 $\pm$ 1,1	0,4 $\pm$ 0,9	0,042 <sup>a</sup>	0,43

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C-reactiva; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

† Obesidad moderada vs. obesidad grave (\*p-valor $\leq$ 0,05; \*\*p-valor $\leq$ 0,01; \*\*\*p-valor $\leq$ 0,001)

En particular, los cambios en el índice HOMA reflejaron una reducción media de -1,14 $\pm$ 3,43 puntos (IC<sub>95%</sub> -2,14 a -0,14), mayor en

obesidad grave respecto a moderada, y en niños respecto a niñas (aunque no significativo). Ésta disminución implicó que 4 participantes con RI inicial (36,4%) pasaran a clasificarse como nRI al finalizar la intervención. Dichos participantes fueron 3 niñas prepúberes (8, 9 y 10 años) y un niño púber (15 años) con una reducción media del zIMC de  $-0,67 \pm 0,27$  DE (mínimo  $-0,46$ ; máximo  $-1,07$ ). Por el contrario, 3 participantes del grupo nRI (7,7%) pasaron a clasificarse como RI al finalizar el programa (2 niñas púberes de 10 años, y un niño prepúber de 10 años) con una reducción media del zIMC de  $-0,36 \pm 0,36$  DE (mínimo  $-0,03$ ; máximo  $-0,74$ ).

Para valorar las características que posiblemente favorecieran la mejora en el índice HOMA se comparó el sexo, edad, desarrollo puberal, grado de obesidad, RI inicial, antropometría y HOMA inicial entre quienes mejoraban y quienes empeoraban el índice HOMA (tabla 39). La mejora en el HOMA se dio en el 60,4% (n=29) de los participantes que completaron la intervención. No se obtuvieron diferencias significativas en la edad, el sexo, desarrollo puberal, grado de obesidad y presencia de RI entre quienes disminuían y quienes mantenían o aumentaban el índice HOMA post-intervención. No obstante, aquellos en los que el HOMA disminuyó, presentaban un zIMC, zPB, zPT y HOMA iniciales superiores.

**Tabla 39. Comparación características basales entre quienes reducen y quienes incrementan HOMA**

		Incremento HOMA (n=19)	Reducción HOMA (n=29)	p-valor
<b>Diferencia HOMA</b>		1,47±1,45	-2,85±3,28	<0,001 <sup>b</sup>
	IC95%	0,77 ; 2,17	-4,10 ; -1,60	
<b>Edad</b>		11,8±2,0	11,6±2,1	ns <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>	Niñas (%)	9 (47,4%)	12 (41,4%)	ns <sup>c</sup>
	Niños (%)	10 (52,6%)	17 (58,6%)	
<b>Desarrollo puberal</b>				ns <sup>c</sup>
	Prepúber (%)	8 (42,1%)	15 (51,7%)	
	Púber (%)	11 (57,9%)	14 (48,2%)	
<b>Resistencia insulina</b>				ns <sup>c</sup>
	nRI (%)	5 (26,3%)	3 (10,3%)	
	RI (%)	14 (73,7%)	26 (89,7%)	
<b>Grado de obesidad</b>				ns <sup>c</sup>
	Moderada (%)	14 (73,7%)	16 (55,2%)	
	Grave (%)	5 (26,3%)	13 (44,8%)	
<b>zIMC inicial</b>		2,79±0,48	3,14±0,59	0,032 <sup>b</sup>
<b>zPB inicial</b>		2,79±0,71	3,54±1,10	0,007 <sup>a</sup>
<b>zPT inicial</b>		2,66±0,77	3,23±0,84	0,018 <sup>b</sup>
<b>zPSE inicial</b>		3,38±1,05	4,00±1,39	ns <sup>b</sup>
<b>%GC inicial</b>		45,2±8,2	47,8±6,6	ns <sup>b</sup>
<b>zCC inicial</b>		6,56±1,54	7,06±1,51	ns <sup>b</sup>
<b>ICT inicial</b>		0,64±0,05	0,65±0,04	ns <sup>a</sup>
<b>HOMA inicial</b>		4,80±2,01	7,08±3,86	0,022 <sup>b</sup>

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular

<sup>a</sup> t-student para muestras independientes; <sup>b</sup> U de Mann-Whitney; <sup>c</sup> chi-cuadrado

Los participantes que mejoraron HOMA asociaron mayor reducción en zIMC, zPB, zPT y %GC, incluso ajustado por edad, sexo y HOMA inicial (tabla 40). Diferencias significativas se obtienen también en zPSE e ICT al ajustarlo.

**Tabla 40. Comparación evolución antropométrica entre quienes reducen y quienes incrementan HOMA**

	Incremento HOMA (n=19)	Reducción HOMA (n=29)	p-valor
<b>Diferencia zIMC</b>	-0,16±0,27	-0,42±0,28	0,003 <sup>a</sup>
<b>Diferencia zPB</b>	-0,13±0,60	-0,58±0,73	0,042 <sup>a</sup>
<b>Diferencia zPT</b>	-0,13±0,45	-0,70±0,88	0,011 <sup>a</sup>
<b>Diferencia zPSE</b>	-0,08±0,83	-0,76±1,24	ns <sup>a</sup>
<b>Diferencia %GC</b>	-0,53±4,26	-4,48±5,67	0,023 <sup>a</sup>
<b>Diferencia zCC</b>	0,09±1,27	-0,41±1,16	ns <sup>a</sup>
<b>Diferencia ICT</b>	0,004±0,04	-0,016±0,003	ns <sup>a</sup>

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular

<sup>a</sup> t-student para muestras independientes; <sup>b</sup> U de Mann-Whitney; <sup>c</sup> chi-cuadrado

Una mayor reducción de HOMA tras 12 meses de intervención se correlacionó con obesidad grave (rho de Spearman=-0,329; p-valor 0,022; n=48), mayor zIMC inicial (r=-0,532; p-valor <0,001; n=48), y mayor HOMA inicial (r=-0,777; p-valor <0,001; n=48), pero no con el sexo, edad, desarrollo puberal, RI, ni %GC inicial. Así mismo, cuanto mayor es la reducción del zIMC a los 6 y 12 meses de intervención (r=0,409; p-valor 0,004; n=48 y r=0,342; p-valor 0,017; n=48,

respectivamente), y mayor la reducción en ICT a los 12 meses ( $r=0,333$ ;  $p$ -valor  $0,033$ ;  $n=45$ ), mayor es la reducción del HOMA al finalizar la intervención.

El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el HOMA inicial y la reducción en el zIMC a los 12 meses fueron los principales determinantes en la reducción del HOMA al finalizar la intervención ( $R=0,674$ ;  $R^2=0,455$ ;  $R^2$  ajustado= $0,426$ ). El HOMA inicial y la variación en el zIMC pre y post intervención explican un 42,6% de la variación en HOMA.

#### **5B.4.3. Evolución parámetros vasculares**

Al inicio de la intervención, 22 participantes (43,1%) presentaban valores de TA por encima de lo considerado normal para edad, sexo y talla. De ellos, sólo 11 completaron la intervención (7 con TA elevada y 4 con HTA al inicio). Al finalizar la intervención, un participante con TA elevada y uno con HTA pasaron a tener una TA dentro de los valores normales; los otros participantes se mantuvieron sin cambios.

Del resto de participantes sin alteración de la TA al inicio, 2 pasaron a tener TA elevada y 3 a tener HTA. Aquellos en los que la TA empeora son 3 niños y 2 niñas de edad media  $11,3\pm 1,9$  años, en quienes se da una reducción media del zIMC de  $-0,37\pm 0,20$  (mínimo  $-0,03$ ; máximo  $-0,51$ ) y reducción del HOMA de  $-0,32\pm 1,83$  (mínimo  $-3,36$ ; máximo  $1,36$ ).

#### **5B.4.4. Comparación de la evolución según presencia o no de resistencia a la insulina**

Tras seis meses de intervención nutricional los participantes con obesidad y RI (n=55) redujeron significativamente el zIMC en  $-0,23 \pm 0,25$  DE (IC95%  $-0,30$  a  $-0,16$  DE), así como el zTalla, el zPT, el zPSE, el %GC y el ICT. Por su parte, el grupo nRI (n=16) redujo significativamente el zIMC en  $-0,28 \pm 0,26$  DE (IC95%  $-0,41$  a  $-0,15$  DE), sin cambios significativos en el resto de parámetros (tabla 41). Destaca además la diferente evolución en el %GC, observándose una disminución en los participantes del grupo RI ( $-4,60 \pm 6,15\%$ ; IC95%  $-6,75$  a  $-2,46\%$ ) pero un aumento no significativo en los nRI ( $1,34 \pm 2,71\%$ ; IC95%  $-0,75$  a  $3,42\%$ ) (tabla 41). Esta diferencia continuó siendo significativa ajustada por edad y sexo.

Al completar los 12 meses de intervención, se observa que la reducción del zIMC en el grupo RI (n=41) aumenta hasta  $-0,33 \pm 0,32$  DE (IC95%  $-0,43$  a  $-0,23$  DE), mientras que en los nRI (n=11) se mantiene relativamente estable en  $-0,28 \pm 0,24$  DE (IC95%  $-0,44$  a  $-0,11$  DE). En este periodo de tiempo la reducción en el zPB, zPT y zPSE resulta significativa para ambos grupos de niños con obesidad, cuando se ajusta por edad, sexo y zIMC inicial. No ocurre lo mismo con el %GC y el ICT, cuya disminución solo es significativa en los RI. La reducción de los parámetros es similar en ambos grupos, incluso ajustado por edad y sexo (tabla 42).

**Tabla 41. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según resistencia a la insulina**

		Inicial (n=71)	6 meses (n=71)	Diferencia	p-valor	TE
zIMC	nRI	2,81±0,36	2,53±0,37	-0,28±0,25	<0,001 <sup>b</sup>	-1,12
	RI	2,97±0,62	2,74±0,60	-0,23±0,25	<0,001 <sup>a</sup>	-0,92
zTalla	nRI	0,38±1,06	0,31±1,04	-0,08±0,19	ns <sup>a</sup>	-0,42
	RI	1,00±1,24	0,86±1,23	-0,14±0,16	<0,001 <sup>a</sup>	-0,88
zPB	nRI	2,96±0,34	2,83±0,82	-0,12±0,74	ns <sup>a</sup>	-0,16
	RI	3,22±1,13	3,08±0,99	-0,15±0,58	ns <sup>a</sup>	-0,26
zPT	nRI	2,45±0,58	2,36±0,57	-0,09±0,50	ns <sup>a</sup>	-0,18
	RI	3,10±0,80	2,56±0,72	-0,54±0,66	<0,001 <sup>a</sup>	-0,82
zPSE	nRI	3,67±1,26	3,36±1,00	-0,31±1,10	ns <sup>a</sup>	-0,28
	RI	3,83±1,40	3,30±0,95	-0,53±0,92	0,001 <sup>a</sup>	-0,58
%GC	nRI	38,3±2,8	39,6±4,2	1,34±2,71	ns <sup>a</sup>	0,49
	RI	49,0±7,0	44,4±5,7	-4,60±6,15 <sup>***c</sup>	<0,001 <sup>a</sup>	-0,75
zCC	nRI	6,07±1,02	5,89±0,87	-0,18±0,79	ns <sup>a</sup>	-0,23
	RI	6,85±1,74	6,53±1,39	-0,33±0,92	ns <sup>b</sup>	-0,36
ICT	nRI	0,63±0,03	0,62±0,02	-0,01±0,02	ns <sup>a</sup>	-0,40
	RI	0,65±0,05	0,64±0,04	-0,02±0,03	<0,001 <sup>a</sup>	-0,53

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricpital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ nRI vs. RI (♦p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

**Tabla 42. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según resistencia a la insulina**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
zIMC	nRI	2,86±0,40	2,58±0,28	-0,28±0,24	0,002 <sup>a</sup>	-1,16
	RI	3,07±0,63	2,74±0,63	-0,33±0,32	<0,001 <sup>a</sup>	-1,03
zTalla	nRI	0,44±1,10	0,30±1,13	-0,14±0,23	ns <sup>a</sup>	-0,61
	RI	0,97±1,32	0,81±1,31	-0,16±0,24	<0,001 <sup>a</sup>	-0,67
zPB	nRI	2,77±0,54	2,27±0,42	-0,51±0,47	0,004 <sup>a</sup>	-1,09
	RI	3,30±1,05	2,92±0,96	-0,33±0,76	0,004 <sup>a</sup>	-0,49
zPT	nRI	2,50±0,61	1,94±0,56	-0,56±0,67	0,013 <sup>a</sup>	-0,84
	RI	2,98±0,93	2,51±0,87	-0,47±0,82	0,002 <sup>a</sup>	-0,57
zPSE	nRI	3,72±1,10	2,78±0,29	-0,93±1,23	0,020 <sup>a</sup>	-0,76
	RI	3,59±1,33	3,20±1,00	-0,38±1,07	0,026 <sup>a</sup>	-0,36
%GC	nRI	40,42±5,54	39,26±3,71	-1,15±4,31	ns <sup>a</sup>	-0,27
	RI	47,12±7,10	43,79±7,24	-3,33±5,82	0,002 <sup>a</sup>	-0,57
zCC	nRI	5,93±0,79	5,83±0,94	-0,11±1,14	ns <sup>a</sup>	-0,10
	RI	6,87±1,56	6,58±1,92	-0,28±1,26	ns <sup>a</sup>	-0,22
ICT	nRI	0,64±0,05	0,63±0,04	-0,01±0,04	ns <sup>a</sup>	-0,25
	RI	0,65±0,04	0,63±0,05	-0,01±0,04	0,044 <sup>a</sup>	-0,25

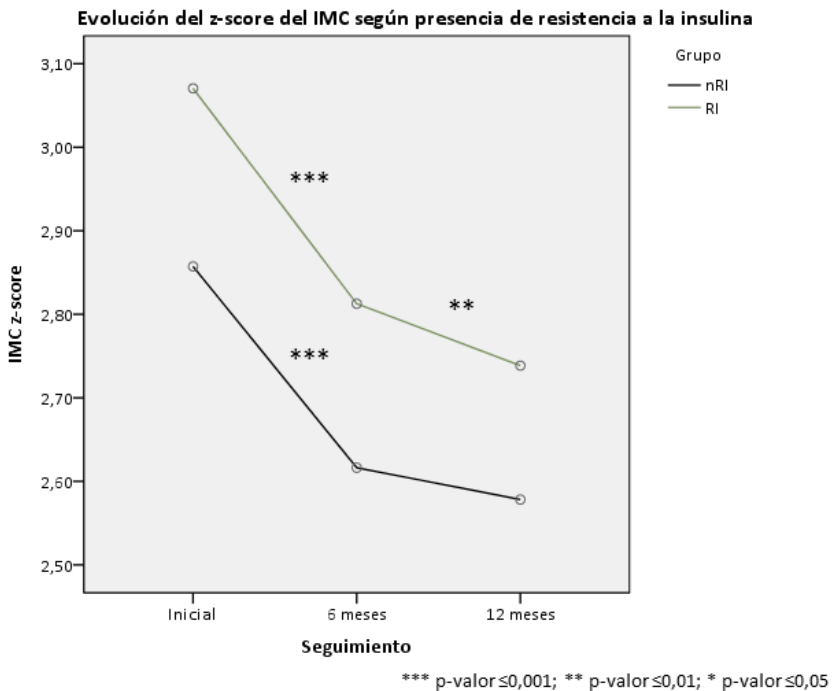
ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricpital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ nRI vs. RI (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)



La evolución de los parámetros antropométricos en cada grupo refleja reducción significativa del zIMC tanto en nRI como en RI, pronunciada y significativa entre el inicio y los 6 meses en ambos grupos de participantes. La reducción fue significativa en la segunda mitad de la intervención en los RI pero no en nRI (figura 14). Además, el grupo RI redujo significativamente el zPT, %GC e ICT, incluso ajustado por edad, sexo y zIMC inicial. El grupo nRI solo redujo el zPT, incluso ajustado por edad, sexo y zIMC inicial (tabla 43). La evolución del %GC e ICT según grupo se presenta en la figura 15.



**Figura 14. Evolución del z-score del IMC según presencia de resistencia a la insulina**

**Tabla 43. Seguimiento de la evolución antropométrica durante la intervención según presencia de resistencia a la insulina**

		Inicial (n=52)	6 meses (n=52)	12 meses (n=52)	p-valor
<b>z IMC</b>	nRI	2,86±0,40	2,62±0,34***	2,58±0,28**	0,001 <sup>b</sup>
	RI	3,07±0,63	2,81±0,62***	2,74±0,63*** <sup>Δ</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
<b>zTalla</b>	nRI	0,44±1,10	0,32±1,10	0,30±1,13	ns <sup>a</sup>
	RI	0,97±1,32	0,85±1,33***	0,81±1,31***	<0,001 <sup>a</sup>
<b>z PB</b>	nRI	2,97±0,25	2,94±0,80	2,45±0,41	ns <sup>a</sup>
	RI	3,29±1,11	3,06±0,88	2,96±0,83	ns <sup>a</sup>
<b>z PT</b>	nRI	2,46±0,68	2,35±0,70	1,89±0,70* <sup>Δ</sup>	0,035 <sup>b</sup>
	RI	3,07±0,90	2,58±0,76**	2,71±0,80*	0,006 <sup>a</sup>
<b>z PSE</b>	nRI	3,86±1,36	3,38±0,79	2,65±0,20	ns <sup>a</sup>
	RI	3,71±1,49	3,21±1,00	3,34±1,03	ns <sup>b</sup>
<b>%GC</b>	nRI	37,2±2,5	37,9±3,4	37,4±2,8	ns <sup>a</sup>
	RI	48,2±6,9	44,4±5,6**	44,8±7,4*	0,010 <sup>a</sup>
<b>z CC</b>	nRI	5,96±0,87	6,18±0,70	6,08±1,02	ns <sup>a</sup>
	RI	6,69±1,68	6,46±1,31	6,32±1,79	ns <sup>a</sup>
<b>ICT</b>	nRI	0,63±0,04	0,63±0,03	0,63±0,04	ns <sup>a</sup>
	RI	0,65±0,04	0,63±0,03*	0,64±0,04	0,045 <sup>a</sup>

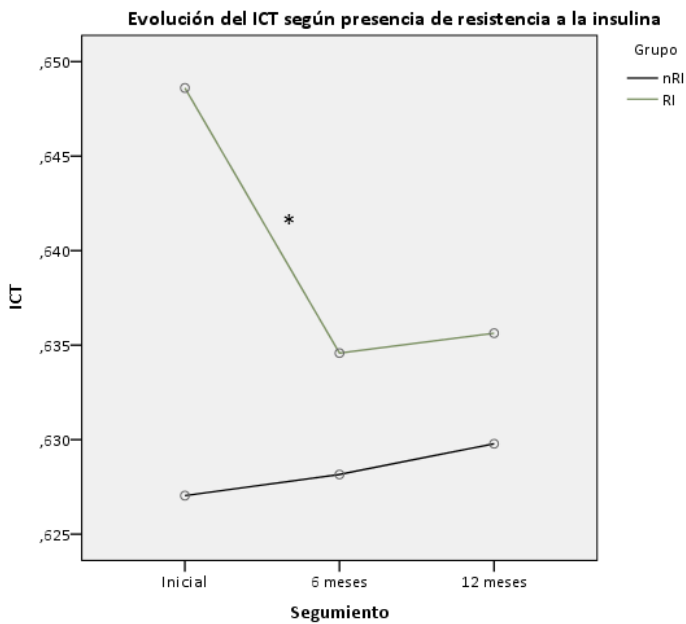
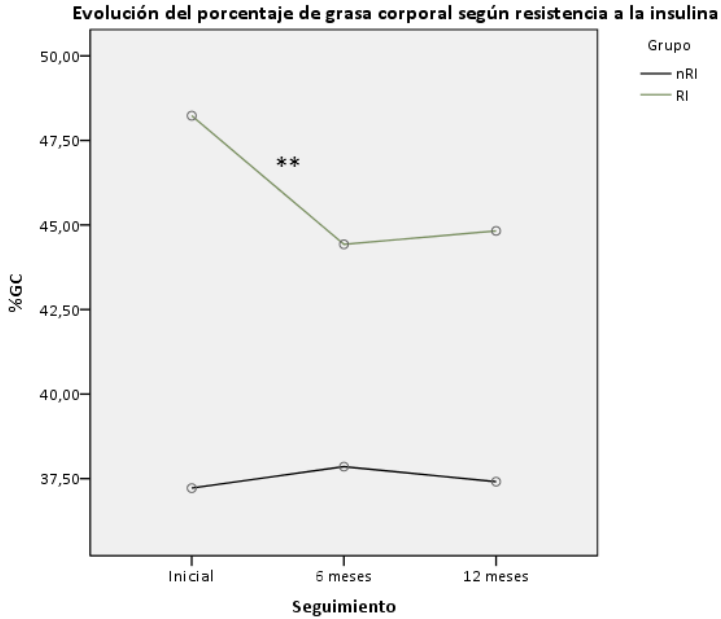
ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> ANOVA de un factor para medidas repetidas; <sup>b</sup> Friedman

\* Inicial vs. 6 meses (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

♦ Inicial vs. 12 meses (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

<sup>Δ</sup> 6 meses vs. 12 meses (<sup>Δ</sup>p-valor≤0,05; <sup>ΔΔ</sup>p-valor≤0,01; <sup>ΔΔΔ</sup>p-valor≤0,001)



\*\*\* p-valor  $\leq 0,001$ ; \*\* p-valor  $\leq 0,01$ ; \* p-valor  $\leq 0,05$

**Figura 15. Evolución del porcentaje de grasa corporal e índice cintura-talla según presencia de resistencia a la insulina**

El análisis de los datos bioquímicos demostró reducciones significativas en insulina, glucosa, HOMA, HbA1c, PCR y GPT en los participantes con RI, independientemente del sexo, edad y ZIMC inicial. En cambio, en los nRI se produjo una reducción de la ratio col-LDL/col-HDL y GPT, pero un aumento significativo en la insulina (tabla 44, tabla 45).

Entre ellos se encontraron diferencias significativas en HOMA y HbA1c, que disminuían en RI pero aumentaba en nRI (tabla 45).

**Tabla 44. Evolución bioquímica según resistencia a la insulina**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p- valor	TE
CoIT (mg/dL)	nRI	162±34	162±31	0,7±16,2	ns <sup>a</sup>	0,04
	RI	159±31	161±30	1,9±21,1	ns <sup>b</sup>	0,09
LDL (mg/dL)	nRI	107±21	102±17	-4,5±10,0	ns <sup>a</sup>	-0,45
	RI	104±25	104±23	0,8±17,4	ns <sup>a</sup>	0,04
HDL (mg/dL)	nRI	52±14	55±16	3,0±7,4	ns <sup>a</sup>	0,41
	RI	47±11	48±13	0,4±7,4	ns <sup>a</sup>	0,06
TG (mg/dL)	nRI	58±14	71±27	13,0±30,6	ns <sup>b</sup>	0,44
	RI	88±35	91±41	3,1±29,8	ns <sup>a</sup>	0,10
Ratio TG/HDL	nRI	1,23±0,59	1,37±0,59	0,15±0,73	ns <sup>a</sup>	0,21
	RI	1,99±1,00	2,18±1,51	0,19±0,89	ns <sup>b</sup>	0,21
Ratio CoIT/HDL	nRI	3,16±0,47	3,01±0,52	-0,14±0,35	ns <sup>b</sup>	-0,40
	RI	3,50±0,97	3,57±1,03	0,07±0,55	ns <sup>b</sup>	0,13
Ratio LDL/HDL	nRI	2,10±0,40	1,93±0,44	-0,18±0,22	0,037 <sup>b</sup>	-0,82
	RI	2,32±0,90	2,35±0,89	0,03±0,50	ns <sup>a</sup>	0,06
PCR (mg/dL)	nRI	4,9±3,4	3,3±2,1	-1,7±3,3	ns <sup>a</sup>	-0,52
	RI	4,0±3,8	2,5±2,9	-1,5±2,8	0,004 <sup>b</sup>	-0,54

coIT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; PCR: proteína C-reactiva; TG: triglicéridos; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon para muestras relacionadas; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ nRI vs. RI (\*p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

**Tabla 45. Evolución bioquímica según resistencia a la insulina (cont.)**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
Insulina ( $\mu$ U/mL)	nRI	11,8 $\pm$ 2,1	13,2 $\pm$ 2,7	1,4 $\pm$ 1,9	0,033 <sup>a</sup>	0,77
	RI	28,7 $\pm$ 13,4	23,8 $\pm$ 9,6	-4,9 $\pm$ 14,8	0,022 <sup>b</sup>	-0,33
Glucosa (mg/dL)	nRI	94 $\pm$ 3	89 $\pm$ 9	-4,3 $\pm$ 8,1	ns <sup>a</sup>	-0,54
	RI	97 $\pm$ 7	93 $\pm$ 7	-4,1 $\pm$ 7,6	0,001 <sup>a</sup>	-0,54
HOMA	nRI	2,73 $\pm$ 0,49	2,95 $\pm$ 0,60	0,22 $\pm$ 0,44	ns <sup>a</sup>	0,50
	RI	6,87 $\pm$ 3,33	5,46 $\pm$ 2,32	-1,41 $\pm$ 3,70 <sup>**c</sup>	0,011 <sup>a</sup>	-0,38
HbA1c (%)	nRI	5,3 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,1	0,09 $\pm$ 0,13	ns <sup>a</sup>	0,69
	RI	5,3 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2	-0,12 $\pm$ 0,18 <sup>**c</sup>	0,002 <sup>a</sup>	-0,67
GPT (U/L)	nRI	23,0 $\pm$ 10,2	18,4 $\pm$ 6,6	-4,6 $\pm$ 7,4	0,032 <sup>a</sup>	-0,63
	RI	24,8 $\pm$ 12,0	21,2 $\pm$ 9,4	-3,6 $\pm$ 11,5	0,044 <sup>b</sup>	-0,32
GGT (U/L)	nRI	19,3 $\pm$ 9,2	18,4 $\pm$ 7,2	-0,9 $\pm$ 5,2	ns <sup>a</sup>	-0,17
	RI	18,9 $\pm$ 5,9	18,3 $\pm$ 6,5	-0,6 $\pm$ 4,3	ns <sup>a</sup>	-0,13
Ác. úrico (mg/dL)	nRI	4,9 $\pm$ 0,8	4,6 $\pm$ 0,7	-0,3 $\pm$ 0,7	ns <sup>a</sup>	-0,46
	RI	5,5 $\pm$ 1,5	5,7 $\pm$ 1,3	0,2 $\pm$ 1,0	ns <sup>a</sup>	0,22

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon para muestras relacionadas; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

<sup>\*</sup> nRI vs. RI (\*p-valor $\leq$ 0,05; <sup>\*\*</sup>p-valor $\leq$ 0,01; <sup>\*\*\*</sup>p-valor $\leq$ 0,001)

### **5B.5. Resultados programa actividad física reglada**

Un total de 22 niños participaron en el programa de intervención nutricional y AFR, mientras que 23 rehusaron participar en el ejercicio. Los motivos que alegaron fueron los siguientes:

- Realizaban ya muchas actividades y no tenían tiempo durante la semana para participar en esta.
- Los padres no tenían disponibilidad para acompañar a sus hijos a las sesiones de entrenamiento.
- La distancia entre sus domicilios y las instalaciones deportivas.
- Los padres estaban divorciados y no llegaron a un acuerdo al respecto.
- Los niños no querían realizar la AF.

Respecto a aquellos niños que decidieron no participar, no se observaron diferencias en edad, sexo, desarrollo puberal, grado de obesidad, RI, zIMC ni HOMA inicial con quienes sí participaron (tabla 46).

#### **5B.5.1. Cambios antropométricos**

La tabla 47 presenta los datos antropométricos iniciales y finales de los 18 participantes que completaron las 16 semanas (4 meses) del programa de AFR.

**Tabla 46. Comparación características basales entre quienes participan en actividad física reglada y quienes no**

	AFR (n=22)	No AFR (n=23)	p-valor
<b>Edad (años)</b>	10,9±1,7	11,7±2,1	ns <sup>a</sup>
<b>zIMC</b>	3,09±0,57	3,14±0,64	ns <sup>a</sup>
<b>HOMA</b>	5,57±3,52	6,40±4,31	ns <sup>b</sup>
<b>Sexo</b>			
Niños (%)	9 (40,9%)	16 (69,6%)	ns <sup>c</sup>
Niñas (%)	13 (59,1%)	7 (30,4%)	
<b>Desarrollo puberal</b>			
Prepúberes (%)	11 (50,0%)	9 (40,9%)	ns <sup>c</sup>
Púberes (%)	11 (50,0%)	13 (59,1%)	
<b>Grado obesidad</b>			
Moderada (%)	10 (45,5%)	11 (47,8%)	ns <sup>c</sup>
Grave (%)	12 (54,4%)	12 (52,2%)	
<b>Grupo RI</b>			
nRI (%)	8 (36,4%)	5 (23,8%)	ns <sup>c</sup>
RI (%)	14 (63,4%)	16 (76,2%)	

<sup>a</sup> t-student para muestras independientes; <sup>b</sup> U de Mann-Whitney; <sup>c</sup> chi-cuadrado

Tras 4 meses de intervención nutricional y mediante AFR se produjo una reducción significativa en el zIMC de  $-0,35 \pm 0,19$  DE (IC95%  $-0,44$  a  $-0,26$ ) y del resto de parámetros antropométricos relacionados con la adiposidad, con reducción media de 3,8% en el %GC según la ecuación de Slaughter y 2,4% según DEXA. Las reducciones continuaron siendo significativas ajustadas por el sexo, edad, desarrollo puberal, grado de obesidad, RI, zIMC inicial y HOMA inicial.



**Tabla 47. Evolución antropométrica tras 4 meses de actividad física reglada**

	Inicial (n=18)	4 meses (n=18)	Diferencia	p-valor	TE
<b>zIMC</b>	3,05±0,43	2,70± 0,45	-0,35±0,19	<0,001 <sup>b</sup>	-1,84
IC <sub>95%</sub>	2,84 ; 3,27	2,48 ; 2,93	-0,44 ; -0,26		
<b>zTalla</b>	0,90±1,21	0,85±1,21	-0,04±0,16	ns <sup>a</sup>	-0,25
IC <sub>95%</sub>	0,30 ; 1,50	0,25 ; 1,45	-0,12 ; 0,04		
<b>zPB</b>	3,40±0,99	2,97±0,92	-0,43±0,70	0,010 <sup>a</sup>	-0,61
IC <sub>95%</sub>	2,91 ; 3,89	2,51 ; 3,43	-0,77 ; -0,08		
<b>zPT</b>	3,04±0,79	2,42±0,76	-0,62±0,53	<0,001 <sup>a</sup>	-1,17
IC <sub>95%</sub>	2,64 ; 3,43	2,04 ; 2,80	-0,88 ; -0,35		
<b>zPSE</b>	3,76±0,84	3,38±1,09	-0,38±0,84	0,034 <sup>a</sup>	-0,45
IC <sub>95%</sub>	3,34 ; 4,18	2,83 ; 3,92	-0,80 ; 0,03		
<b>%GC (Slaughter)</b>	44,8±7,0	41,0±6,0	-3,8±5,1	0,002 <sup>b</sup>	-0,75
IC <sub>95%</sub>	41,3 ; 48,3	38,0 ; 44,0	-6,3 ; -1,3		
<b>%GC (DEXA)</b>	46,3±3,9	44,0±4,1	-2,4±2,3	<0,001 <sup>a</sup>	-1,04
IC <sub>95%</sub>	44,4 ; 48,3	41,9 ; 46,0	-3,5 ; -1,2		
<b>zCC</b>	6,74±1,45	5,98±1,45	-0,76±1,63	0,011 <sup>b</sup>	-0,47
IC <sub>95%</sub>	6,02 ; 7,47	5,26 ; 6,70	-1,57 ; 0,05		
<b>ICT</b>	0,64±0,05	0,61±0,04	-0,03±0,03	0,001 <sup>a</sup>	-1
IC <sub>95%</sub>	0,62 ; 0,66	0,59 ; 0,63	-0,04 ; -0,01		

IC: intervalo de confianza; ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

La variación en el zIMC no correlacionó significativamente con la edad, sexo, desarrollo puberal, grado de obesidad ni presencia de RI de los participantes. Tampoco con el zIMC, %GC (Slaughter y DEXA), ni HOMA iniciales. Una mayor reducción del zIMC se correlacionó significativamente con mayor reducción del %GC mediante Slaughter (tau de Kendall 0,472; p-valor 0,006; n=18) y DEXA (rho de Spearman 0,595; p-valor 0,009; n=18) al finalizar el programa.

### **5B.5.2. Cambios bioquímicos**

Al finalizar la intervención por AFR los participantes redujeron significativamente el índice HOMA en  $-1,03 \pm 2,29$  puntos (IC95% -2,20 a 0,15) (tabla 48). Una mayor reducción en este parámetro se correlacionó con RI al inicio (rho de Spearman -0,704; p-valor 0,002; n=17), mayor %GC al inicio (rho de Spearman -0,601; p-valor 0,011; n=17) y mayor HOMA inicial (tau de Kendall -0,676; p-valor <0,001; n=17). La edad, el sexo, el desarrollo puberal, el grado de obesidad, zIMC inicial, reducción de zIMC y reducción de %GC no fueron significativos.

Así mismo, las ratios col-total/col-HDL y col-LDL/col-HDL disminuyeron significativamente, asociado a una disminución del significativa del col-LDL (tabla 49). Se produjeron también reducciones significativas en la PCR, GPT y GGT (tabla 48).

**Tabla 48. Evolución bioquímica tras 4 meses de actividad física reglada**

	Inicial (n=18)	4 meses (n=18)	Diferencia	p-valor	TE
<b>Insulina (<math>\mu</math>U/mL)</b>	23,9 $\pm$ 16,5	19,6 $\pm$ 8,3	-4,3 $\pm$ 9,6	ns <sup>b</sup>	-0,45
IC <sub>95%</sub>	15,4 ; 32,4	15,4 ; 23,8	-9,2 ; 0,7		
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	95 $\pm$ 6	94 $\pm$ 6	-1,5 $\pm$ 8,8	ns <sup>a</sup>	-0,17
IC <sub>95%</sub>	92 ; 98	91 ; 97	-6,0 ; 3,0		
<b>HOMA</b>	5,60 $\pm$ 3,87	4,58 $\pm$ 2,08	-1,03 $\pm$ 2,29	0,047	-0,45
IC <sub>95%</sub>	3,61 ; 7,59	3,51 ; 5,64	-2,20 ; 0,15		
<b>HbA1c (%)</b>	5,3 $\pm$ 0,1	5,3 $\pm$ 0,2	-0,04 $\pm$ 0,15	ns <sup>a</sup>	-0,27
IC <sub>95%</sub>	5,2 ; 5,4	5,1 ; 5,4	-0,13 ; 0,05		
<b>GPT (U/L)</b>	25,4 $\pm$ 11,6	20,7 $\pm$ 8,6	-4,7 $\pm$ 8,7	0,018 <sup>a</sup>	-0,53
IC <sub>95%</sub>	19,6 ; 31,2	16,4 ; 24,9	-9,1 ; -0,4		
<b>GGT (U/L)</b>	22,6 $\pm$ 11,8	18,3 $\pm$ 8,2	-4,3 $\pm$ 4,4	0,001 <sup>a</sup>	-0,98
IC <sub>95%</sub>	16,0 ; 29,2	13,8 ; 22,9	-6,7 ; -1,8		
<b>PCR (mg/dL)</b>	3,8 $\pm$ 3,2	2,3 $\pm$ 1,9	-1,5 $\pm$ 2,9	0,032 <sup>a</sup>	-0,52
IC <sub>95%</sub>	2,0 ; 5,6	1,2 ; 3,3	-3,2 ; 0,1		
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	4,9 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,5	0,03 $\pm$ 0,89	ns <sup>a</sup>	0,03
IC <sub>95%</sub>	4,3 ; 5,5	4,1 ; 5,7	-0,45 ; 0,50		

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C-reactiva; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

Las reducciones continuaron siendo significativas al ajustarlo por sexo, edad, desarrollo puberal, grado de obesidad, RI, zIMC inicial y HOMA inicial.

**Tabla 49. Evolución bioquímica tras 4 meses de actividad física reglada (cont.)**

	Inicial (n=18)	4 meses (n=18)	Diferencia	p-valor	TE
<b>coIT (mg/dL)</b>	164±34	157±31	-7,0±20,2	ns <sup>a</sup>	-0,35
IC <sub>95%</sub>	147 ; 182	141 ; 173	-17,4 ; 3,4		
<b>LDL (mg/dL)</b>	108±27	100±24	-7,9±17,0	0,036 <sup>a</sup>	-0,46
IC <sub>95%</sub>	94 ; 121	87 ; 112	-16,7 ; 0,8		
<b>HDL (mg/dL)</b>	50±10	51±12	0,4±4,9	ns <sup>a</sup>	0,08
IC <sub>95%</sub>	45 ; 56	45 ; 57	-2,2 ; 3,1		
<b>TG (mg/dL)</b>	79±36	84±47	5,5±23,8	ns <sup>a</sup>	0,23
IC <sub>95%</sub>	60 ; 97	30 ; 109	-6,8 ; 17,7		
<b>Ratio TG/HDL</b>	1,70±0,86	1,85±1,22	0,15±0,62	ns <sup>a</sup>	0,24
IC <sub>95%</sub>	1,24 ; 2,16	1,20 ; 2,50	-0,19 ; 0,48		
<b>Ratio coIT/HDL</b>	3,35±0,71	3,20±0,73	-0,15±0,31	0,039 <sup>a</sup>	-0,48
IC <sub>95%</sub>	2,98 ; 3,73	2,81 ; 3,59	-0,32 ; 0,02		
<b>Ratio LDL/HDL</b>	2,20±0,61	2,04±0,61	-0,17±0,31	0,025 <sup>a</sup>	-0,55
IC <sub>95%</sub>	1,88 ; 2,53	1,71 ; 2,36	-0,33 ; 0,00		

coIT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon

### 5B.5.3. Comparación con los que no participaron en el programa de actividad física reglada

Con la finalidad de valorar el impacto del programa de AFR se comparó la evolución antropométrica tras 4 meses de intervención

entre quienes participaron en el programa y quienes decidieron no hacerlo.

De los 23 participantes que inicialmente rechazaron el programa de AFR, 14 (61%) alcanzaron 4 meses de intervención nutricional. Dicha intervención supuso en ellos una reducción significativa en el zIMC ( $-0,18 \pm 0,11$  IC95%  $-0,25$  a  $-0,11$ ), zPT ( $-0,76 \pm 0,56$  IC95%  $-1,20$  a  $-0,33$ ) y %GC ( $-5,1 \pm 4,4$  IC95%  $-8,4$  a  $-1,7$ ), pero no en el resto de parámetros.

La reducción en el zIMC e ICT fue significativamente superior en los participantes de la AFR (tabla 50).

**Tabla 50. Comparación evolución antropométrica entre quienes participan en actividad física reglada y quienes no tras 4 meses de intervención**

	AFR (n=18)	No AFR (n=14)	p-valor
<b>Diferencia zIMC</b>	$-0,35 \pm 0,19$	$-0,18 \pm 0,11$	0,003 <sup>b</sup>
<b>Diferencia zPB</b>	$-0,43 \pm 0,70$	$-0,19 \pm 0,65$	ns <sup>b</sup>
<b>Diferencia zPT</b>	$-0,62 \pm 0,53$	$-0,76 \pm 0,56$	ns <sup>a</sup>
<b>Diferencia zPSE</b>	$-0,38 \pm 0,84$	$-0,84 \pm 1,52$	ns <sup>b</sup>
<b>Diferencia %GC</b>	$-3,8 \pm 5,1$	$-5,1 \pm 4,4$	ns <sup>b</sup>
<b>Diferencia zCC</b>	$-0,76 \pm 1,63$	$-0,06 \pm 0,62$	ns <sup>b</sup>
<b>Diferencia ICT</b>	$-0,03 \pm 0,03$	$-0,004 \pm 0,02$	0,036 <sup>a</sup>

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricaptal; zPSE: z-score pliegue subescapular

<sup>a</sup> t-student para muestras independientes; <sup>b</sup> U de Mann-Whitney

#### 5B.5.4. Evolución al finalizar el programa

De los 18 participantes que finalizaron la AFR, 15 completaron los 12 meses de intervención nutricional. La evolución antropométrica al finalizar el programa de AFR se presenta en la tabla 51.

**Tabla 51. Evolución antropométrica al finalizar la actividad física reglada**

	Inicial (n=15)	4 meses (n=15)	12 meses (n=15)	p-valor
<b>zIMC</b>	3,05±0,47	2,72±0,46***	2,70±0,41***	<0,001 <sup>a</sup>
<b>zTalla</b>	0,99±1,30	0,92±1,30	0,84±1,30	ns <sup>a</sup>
<b>zPB</b>	3,34±1,00	2,81±0,79*	2,79±0,77**	0,010 <sup>a</sup>
<b>zPT</b>	2,82±0,72	2,35±0,61**	2,32±0,75 <sup>†</sup>	0,009 <sup>a</sup>
<b>zPSE</b>	3,56±0,72	3,23±0,86	2,79±0,49** <sup>†,Δ</sup>	0,003 <sup>a</sup>
<b>%GC</b>	44,1±7,2	40,9±6,1	41,0±4,2	ns <sup>a</sup>
<b>zCC</b>	6,66±1,44	6,15±1,48	6,39±1,86	ns <sup>a</sup>
<b>ICT</b>	0,63±0,05	0,62±0,03*	0,62±0,05	0,028 <sup>a</sup>

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

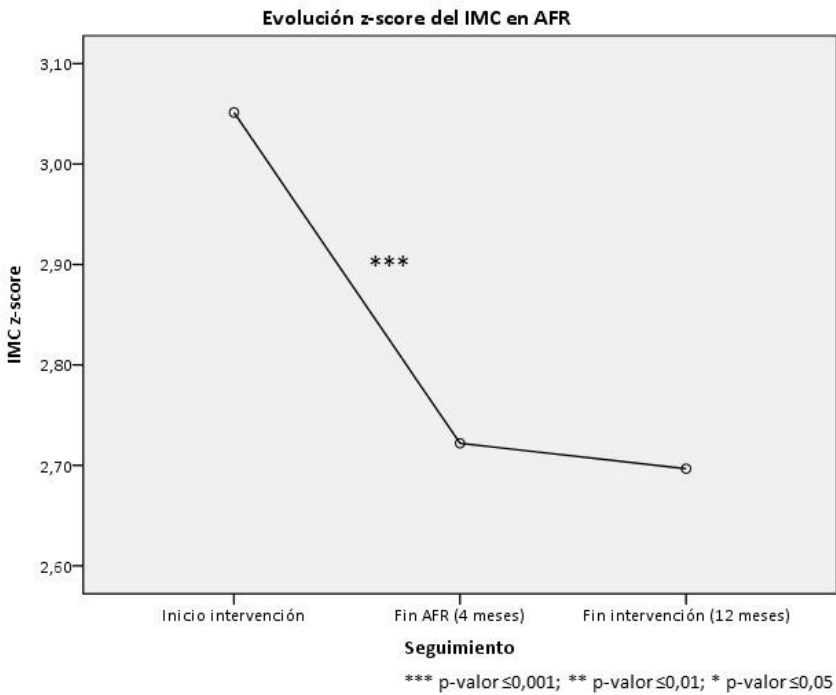
<sup>a</sup> ANOVA de un factor para medidas repetidas

\* Inicial vs. 4 meses (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

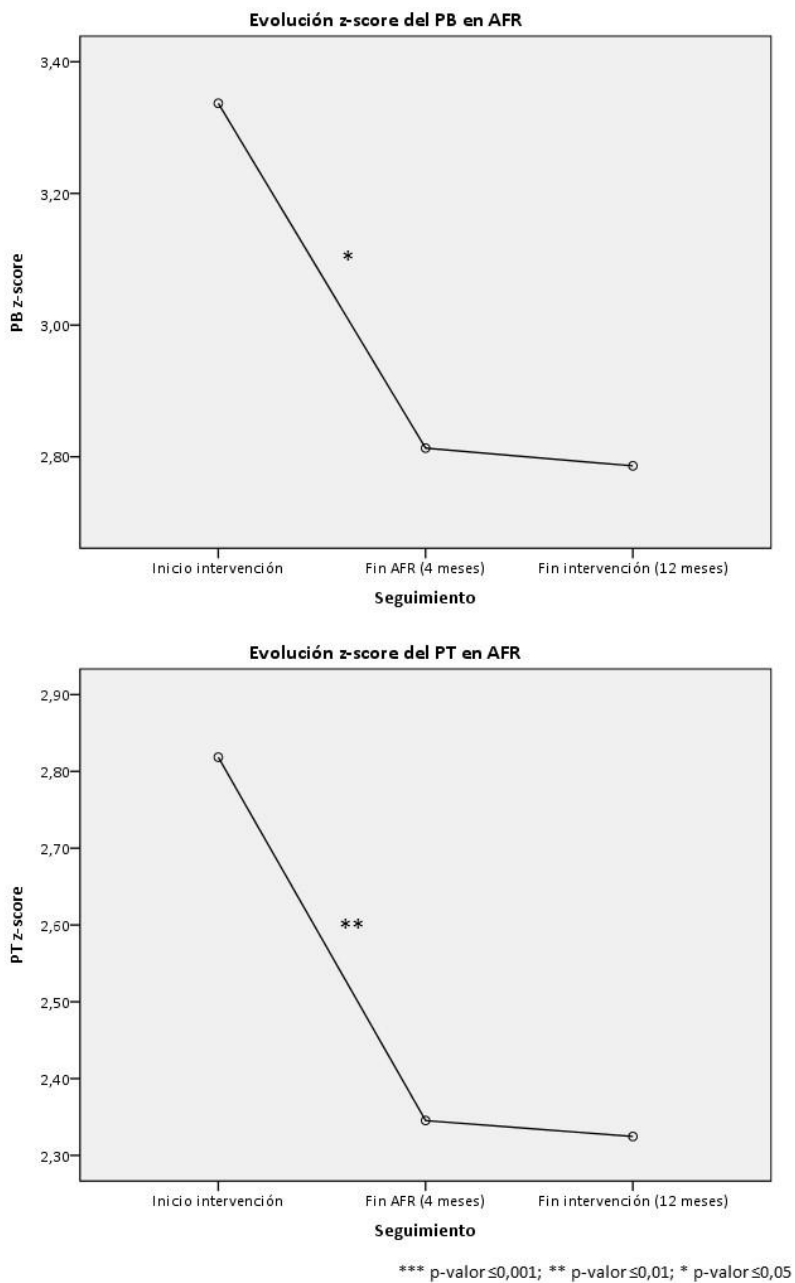
<sup>†</sup> Inicial vs. 12 meses (<sup>†</sup>p-valor≤0,05; <sup>\*\*</sup>p-valor≤0,01; <sup>\*\*\*</sup>p-valor≤0,001)

<sup>Δ</sup> 4 meses vs. 12 meses (<sup>Δ</sup>p-valor≤0,05; <sup>ΔΔ</sup>p-valor≤0,01; <sup>ΔΔΔ</sup>p-valor≤0,001)

La evolución reflejó que las reducciones en el zIMC, zPB, zPT, zPSE e ICT se mantuvieron tras finalizar el programa y continuar con la intervención nutricional hasta alcanzar los 12 meses de intervención planeados. La disminución del zIMC, zPB, zPT e ICT se dio principalmente durante la AFR (inicio a 4 meses), mientras que la disminución en zPSE se observó entre los 4 y 12 meses de intervención (figura 16, figura 17, figura 18).

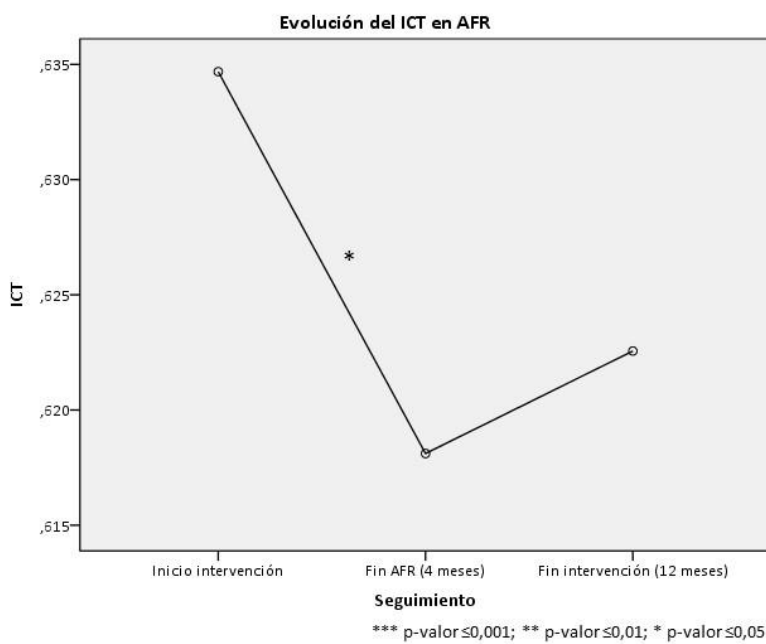
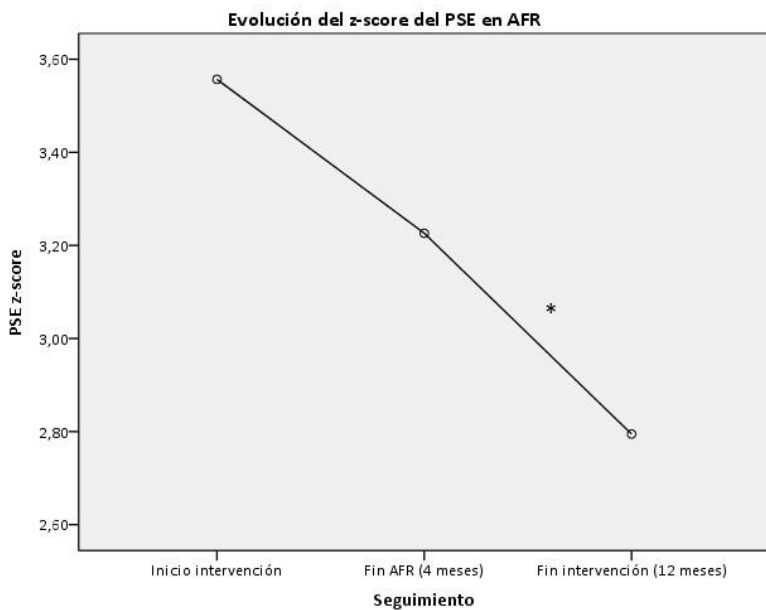


**Figura 16. Evolución z-score del IMC al finalizar actividad física reglada**



**Figura 17. Evolución z-score del perímetro del brazo y pliegue tricúspital al finalizar actividad física reglada**





**Figura 18. Evolución z-score del pliegue subescapular e índice cintura-talla al finalizar actividad física reglada**

Las reducciones en estos parámetros continuaron siendo significativas al ajustarlas por sexo, edad, desarrollo puberal, grado de obesidad, RI, zIMC inicial y HOMA inicial. La interacción del grado de obesidad con el tiempo fue significativa sobre el zPB (p-valor 0,029).

La reducción en el %GC fue significativa al ajustarlo por el HOMA inicial (p-valor 0,045).

La evolución bioquímica al finalizar el programa se presenta en la tabla 52. Los datos reflejan que la reducción en el GGT se mantuvo al finalizar la intervención, no ocurriendo así para el resto de parámetros cuya reducción fue significativa al finalizar el programa. En los participantes que alcanzaron los 12 meses de seguimiento se constató, además, una reducción significativa en la glucosa entre el inicio y los 4 meses de intervención (p-valor 0,016).

En particular, la disminución en el HOMA se mantuvo al finalizar el programa de AFR pero no alcanzó a ser significativa al finalizar la intervención en este grupo de participantes. La evolución de dicha variable se presenta en la figura 19.

**Tabla 52. Evolución bioquímica al finalizar la actividad física reglada**

	Inicial (n=14)	4 meses (n=14)	12 meses (n=14)	p-valor
<b>colT (mg/dL)</b>	170±34	162±31	167±29	ns <sup>a</sup>
<b>LDL (mg/dL)</b>	112±27	104±24	108±19	ns <sup>a</sup>
<b>HDL (mg/dL)</b>	51±11	50±12	52±16	ns <sup>b</sup>
<b>TG (mg/dL)</b>	83±38	91±50	84±33	ns <sup>b</sup>
<b>Ratio TG/HDL</b>	1,81±0,92	2,03±1,28	1,86±1,07	ns <sup>a</sup>
<b>Ratio colT/HDL</b>	3,49±0,71	3,37±0,70	3,46±0,79	ns <sup>a</sup>
<b>Ratio LDL/HDL</b>	2,31±0,62	2,16±0,61	2,28±0,65	ns <sup>a</sup>
<b>Insulina (μU/mL)</b>	24,7±17,5	19,6±8,9	19,5±6,7	ns <sup>b</sup>
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	97±4	92±6*	93±7	0,021 <sup>a</sup>
<b>HOMA</b>	5,93±4,12	4,54±2,25	4,52±1,66	ns <sup>b</sup>
<b>HbA1c (%)</b>	5,3±0,1	5,2±0,2	5,3±0,2	ns <sup>b</sup>
<b>PCR (mg/dL)</b>	5,0±3,6	2,8±2,1	2,7±1,4	ns <sup>b</sup>
<b>GPT (U/L)</b>	27,1±11,9	21,5±9,2	19,7±7,4	ns <sup>b</sup>
<b>GGT (U/L)</b>	20,4±9,7	17,1±6,7**	17,5±7,4 <sup>♦</sup>	0,006 <sup>b</sup>
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	5,1±1,2	5,1±1,6	5,1±1,2	ns <sup>a</sup>

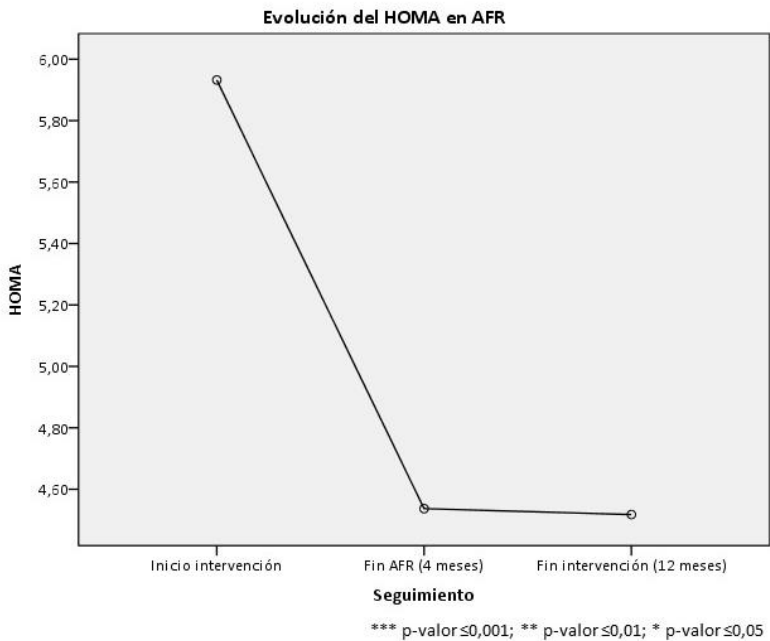
colT: colesterol total; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; PCR: proteína C-reactiva; TG: triglicéridos

<sup>a</sup> ANOVA de un factor para medidas repetidas; <sup>b</sup> Friedman para medidas repetidas

\* Inicial vs. 4 meses (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

<sup>♦</sup> Inicial vs. 12 meses (<sup>♦</sup>p-valor≤0,05; <sup>♦♦</sup>p-valor≤0,01; <sup>♦♦♦</sup>p-valor≤0,001)

<sup>Δ</sup> 4 meses vs. 12 meses (<sup>Δ</sup>p-valor≤0,05; <sup>ΔΔ</sup>p-valor≤0,01; <sup>ΔΔΔ</sup>p-valor≤0,001)



**Figura 199. Evolución del HOMA al finalizar actividad física reglada**

## **VI. DISCUSIÓN**



## VI. DISCUSIÓN

Como se refleja en el diseño del estudio se incluyeron 213 participantes proyectando dos fases. En la primera fase se valoraron las alteraciones metabólicas y vasculares en niños con obesidad frente a controles y, posteriormente, se dividieron los niños obesos con y sin RI para su comparación. En la segunda fase se evaluó el efecto de una intervención nutricional personalizada y por actividad física reglada (AFR).

### 6A. Fase I

#### 6A.1. Sobre las características de la muestra global

En esta fase se incluyó a todos los niños estudiados basalmente, realizándose en primer lugar comparaciones entre los participantes del grupo control y aquellos afectos de obesidad.

Utilizamos el IMC como medida de sobrepeso/exceso de peso por ser universalmente el parámetro más utilizado; sin embargo, cabe considerar que el IMC es tan solo un índice de *screening* de sobrepeso, es decir, engloba todos los componentes del peso corporal sin ser específico para valorar el exceso de grasa corporal (Reilly, 2010). Se considera por ello una medida de despistaje de sobrepeso que no informa de la composición corporal, requiriendo el uso conjunto de medidas de valoración de la adiposidad. Adicionalmente, el IMC no se puede valorar como un índice absoluto cuando se comparan niños de

diferente sexo y edad siendo imprescindible el cálculo del z-score y/o percentil utilizando tablas de referencia (Reilly, 2010).

Utilizamos las referencias de la OMS por ser el patrón internacional normativo y por tener muy buena correlación con las comorbilidades metabólicas y vasculares asociadas a la enfermedad según estudios previos de nuestro grupo de investigación (de Onis et al., 2013; Martínez-Costa et al., 2014).

Siendo los grupos comparables respecto a edad, y distribución por sexo y desarrollo puberal, y como era esperable por ser la condición de clasificación, las **diferencias antropométricas** fueron muy significativas (tabla 15 de resultados), evidenciando mayor adiposidad en el grupo con obesidad.

De forma especial cabe resaltar que los niños con obesidad presentaron un zTalla significativamente mayor que el de los controles, lo que refleja la aceleración de la maduración esquelética de los niños con sobrepeso y obesidad (Klein, Newfield, & Hassink, 2016) que parece estar relacionado con niveles elevados de dehidroepiandrosterona sulfato según algunos autores (De Groot et al., 2017; Denzer et al., 2007; Klein et al., 2016) y con hiperinsulinemia y RI según otros (H. S. Lee, Shim, Jeong, Kwon, & Hwang, 2015; Pinhas-Hamiel et al., 2014).

Al comparar las variables **bioquímicas** (tabla 16 de resultados) constatamos diferencias muy significativas entre ambos grupos en todos los parámetros excepto en el colesterol total. Esto respalda las



alteraciones metabólicas frecuentemente encontradas en niños con obesidad, las cuales se conoce que aparecen y empeoran al aumentar el IMC (Friedemann et al., 2012). Entre estas alteraciones se incluyen la dislipemia, caracterizada por concentraciones altas de triglicéridos y partículas LDL pequeñas y densas, y bajas de colesterol HDL (Friedemann et al., 2012; Kavey, 2015; Klop et al., 2013); las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, reflejada por mayores niveles de glucosa e insulina en ayunas, y de índice HOMA (Caprio, Bronson, Sherwin, Rife, & Tamborlane, 1996; Reinehr, Kiess, et al., 2006; Weiss et al., 2004); y mayor ácido úrico (Mangge et al., 2013). Se ha constatado que a mayor grado de obesidad, mayor es el riesgo de presentar col-HDL bajo y TG y HbA1c altos, incluso ajustado para edad, sexo y raza o etnia (Skinner, Perrin, Moss, & Skelton, 2015).

Además, como se aprecia en la tabla 16, el colesterol total fue el único parámetro que no discriminó los grupos, evidenciando que por sí solo carece de utilidad y requiere siempre la valoración conjunta de sus fracciones.

En población pediátrica general se estima que una prevalencia del 3,8-24,8% de HTA y un aumento de la misma con el aumento de la adiposidad (Flynn et al., 2017; Skinner et al., 2015). Los resultados del meta-análisis presentado por Friedemaann et al. indican que los escolares y adolescentes con obesidad presentan TAS y TAD aumentadas (en 7,49 mmHg y 4,06 mmHg respectivamente) comparados con niños normopeso, con aumento superior en las niñas

que en los niños en ambos casos (Friedemann et al., 2012). En nuestro caso, la **tensión arterial** fue significativamente superior en los participantes afectados de obesidad, con una prevalencia de HTA dentro de este grupo del 20,3%, alcanzando casi al 50% de los niños cuando se incluían aquellos con tensión arterial elevada, es decir, por encima del percentil 90 para edad, sexo y talla (previamente conocida como pre-hipertensión).

Adicionalmente, analizamos si los niños con obesidad e HTA se diferenciaban en alguna de las variables estudiadas de los participantes con obesidad pero sin HTA. No obtuvimos diferencias significativas, excepto en el zPSE. Esta diferencia refleja mayor adiposidad troncular relacionada habitualmente con la RI y el SM (Weiss et al., 2004). No obstante, y a pesar de no obtener diferencias en el resto de las variables, se observó una tendencia al empeoramiento en las variables tanto antropométricas como bioquímicas, lo cual está en consonancia con estudios previos que determinan un mayor riesgo de presentar TAS y TAD elevada, así como col-HDL bajo, y TG y HbA1c alta a mayor grado de obesidad (Skinner et al., 2015).

Las alteraciones bioquímicas y de la TA presentes en estos niños con obesidad se incluyen dentro de la determinación del SM, el cual se presentó en un 9,3% de los participantes con obesidad de este estudio según el criterio planteado por la IDF (Zimmet et al., 2007), prevalencia inferior al 12-36% constatado por otros autores aplicando este mismo

criterio (Friend et al., 2013; Galera-Martínez et al., 2015; Mangge et al., 2013; G. Martos-Moreno, Martínez-Villanueva, González-Leal, Chowen, & Argente, 2019). En un estudio anterior observamos que a mayor IMC mayor fue el número de comorbilidades asociadas (de Onis et al., 2013).

En relación a las alteraciones **vasculares**, los niños con obesidad de este estudio presentaron mayor rigidez arterial (mayor VOP y Ep, y menor IA) y un ligero aumento en el GIM, aunque este último no alcanzó la significación.

Las alteraciones en la **rigidez arterial** en niños con obesidad han sido ampliamente estudiadas (Cote et al., 2015; Hudson et al., 2015). Al igual que en los resultados presentados en este trabajo, varios autores han constatado un aumento en la VOP entre niños con normopeso y niños con obesidad (Correia-Costa et al., 2016; Jin et al., 2013; Koopman et al., 2012; Núñez et al., 2010; Urbina et al., 2010; Weberruß et al., 2016) y un aumento de VOP con la adiposidad valorada mediante diversos parámetros antropométricos (Correia-Costa et al., 2016; Manco, Nobili, Alisi, Panera, & Handberg, 2017; Núñez et al., 2010; Sakuragi et al., 2009; Urbina et al., 2010). Otros autores incluso han observado un empeoramiento de la rigidez al aumentar el grado de obesidad, habiendo demostrado un aumento de la VOP e IA al comparar adolescentes y jóvenes con obesidad grave y moderada (Shah et al., 2015).

Sin embargo, estas diferencias no han sido observadas por otros estudios o han hallado el resultado opuesto (Dangardt, Osika, Volkmann, Gan, & Friberg, 2008; Lurbe et al., 2012). La heterogeneidad en la metodología seguida para la valoración de la rigidez arterial y las diferencias en las propiedades elásticas de las arterias según su localización, dificulta la comparación entre los estudios. En este sentido, un estudio reciente ha puesto en evidencia como dependiendo de la metodología y lugar de medición, pueden variar las alteraciones en la VOP. Así, en niños con obesidad observaron alteraciones en la aorta pero no en la arteria carótida (Elmenhorst, Weberruss, Mayr, Pfister, & Oberhoffer, 2019).

El aumento en el Ep ha sido observado por otros autores y en un estudio previo de nuestro grupo de investigación (Núñez et al., 2010; Tounian et al., 2001). No obstante, otros estudios solo han constatado mayor Ep en niñas con obesidad, pero no en niños, a pesar de haber hallado una asociación positiva con el zIMC (Weberruß et al., 2016).

Respecto al IA, es un parámetro que representa el cociente entre la presión de aumento y la presión de pulso (diferencia entre la TAS y la TAD) expresado como un porcentaje, de forma que un IA alto se asocia a mayor rigidez arterial y riesgo cardiovascular (Panchangam et al., 2018). El aumento en este parámetro en niños y adolescentes con obesidad ha sido descrito previamente (Koopman et al., 2012; Urbina et al., 2010), observándose incluso diferencias entre obesidad grave respecto a moderada (Shah et al., 2015). Sin embargo, nuestros

resultados reflejan una disminución significativa en este parámetro en el contexto de una extraordinaria variabilidad, lo cual hace que consideremos que este parámetro no sea útil a la hora de valorar la rigidez.

Por último, los resultados obtenidos en este trabajo no reflejan alteraciones significativas en el índice  $\beta$  de rigidez ni en la CA. No obstante, se observó una ligera tendencia al aumento en el primero y disminución en el segundo, en consonancia con la conclusión obtenida por un meta-análisis reciente (Cote et al., 2015), según el cual los niños con obesidad presentan mayor índice  $\beta$  de rigidez en la aorta y la carótida, además de VOP. En estudios previos de nuestro grupo de investigación (Núñez et al., 2010) sí constatamos un aumento significativo en el índice  $\beta$ , al igual que otros autores (Ianzzi et al., 2004; Jin et al., 2013; Urbina, Kimball, et al., 2009; Weberruß et al., 2016) quienes además establecen que el zIMC es determinante para este índice de rigidez (Urbina, Kimball, et al., 2009; Weberruß et al., 2016). Con respecto a la CA también hay controversia entre los autores, observando valores disminuidos en niños y adolescentes con obesidad (Jin et al., 2013; Tounian et al., 2001), mientras que otros autores no encuentran diferencias (Putarek et al., 2018), incluso cuando se relacionaba con el z-score del IMC (Weberruß et al., 2016).

Respecto al **grosor de la pared arterial**, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en GIM a pesar de ser superior en los niños con obesidad. Consideramos que el aumento del GIM refleja

una alteración estructural que debe ser más tardía que las alteraciones de la elasticidad. Al igual que en nuestro trabajo, otros autores tampoco obtienen diferencias significativas en el GIM entre niños con normopeso y niños con obesidad (Aggoun et al., 2008; Núñez et al., 2010; Tounian et al., 2001).

Posiblemente la ausencia de la significación estadística se explique por el papel que juega la duración del exceso de peso en el aumento del GIM. Un meta-análisis reciente ha concluido que la adiposidad no está relacionada con el GIM en preadolescentes (<12 años), pero puede estar relacionada en adolescentes (>12 años) (Park et al., 2015). Por esta razón, la duración de la obesidad, más que el grado de adiposidad, es un factor importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, las complicaciones metabólicas asociadas, como la RI, que se manifiestan tras largas exposiciones a la obesidad podrían explicar los cambios en el GIM en lugar de la adiposidad por sí misma (Park et al., 2015).

No obstante, y de forma contraria a nuestros hallazgos, son varios los autores que han observado valores del GIM más altos en niños y adolescentes entre 5 y 18 años con sobrepeso y obesidad (Al-Shorman et al., 2017; Atabek et al., 2007; Dabas et al., 2017; Elkiran et al., 2013; Genoni et al., 2017; Ianuzzi et al., 2004; Reinehr, Kiess, et al., 2006; Slyper et al., 2014; Woo et al., 2004), habiéndose constatado que a mayor severidad de la obesidad, mayor es el GIM en niños, adolescentes y jóvenes adultos con obesidad de 10-24 años

(Shah et al., 2015). La variabilidad en metodología utilizada para el estudio del GIM, podría explicar estas diferencias.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la obesidad acelera la rigidez arterial y el aumento del grosor de la pared arterial, sin embargo, debe de estar en relación con la duración del exceso de peso, lo cual apoya la idea de una intervención precoz para evitar alcanzar cambios irreversibles en las arterias. Además, aunque la obesidad sea el desencadenante, debe existir algún otro factor que determina el daño vascular, bien genético, epigenético o de otra índole.

Debido a que la HTA juega un papel importante en el daño vascular, quisimos comparar si en los niños con HTA el daño era mayor que en los niños sin HTA. No encontramos diferencias entre niños con obesidad con y sin HTA, lo que posiblemente se deba al poco tiempo de evolución de la enfermedad. Autores previos han asociado la elevación de la tensión arterial con modificaciones en el GIM, IA y VOP, incluso en adolescentes y jóvenes con pre-hipertensión (Urbina et al., 2011). Este estudio tiene el inconveniente de que incluye participantes con un rango de edad más amplio al analizado en nuestro trabajo, alcanzando los 24 años lo que puede explicar las diferencias con nuestros resultado, pudiendo especular que a mayor tiempo de evolución, más probabilidades de daño vascular.

## 6A.2. Sobre el criterio de resistencia a la insulina

Los niños con obesidad fueron divididos en dos subgrupos según tuvieran o no RI, obteniendo que un 63% de los participantes con obesidad presentaban insulino-resistencia valorada mediante HOMA. La literatura refleja una prevalencia de RI de aproximadamente el 50% de los niños y adolescentes con obesidad (J. M. Lee et al., 2006), siendo muy variable según el criterio y punto de corte que se utilice (Van Der Aa et al., 2017). Cabe considerar que los participantes de este estudio fueron en su mayoría referidos desde sus centros de atención primaria, en un estado avanzado de progresión del exceso de peso y por tanto, mayor probabilidad de presentar comorbilidades asociadas.

Como se ha comentado en la introducción de este trabajo, el *'gold standard'* para la determinación de la RI es el clamp euglicémico hiperinsulinémico (Levy-Marchal et al., 2010). Se trata de un método caro, que requiere mucho tiempo y trabajo, colaboración y compromiso del participante y la especialización en la técnica por parte del investigador. Por estas razones se considera inviable para su uso a nivel epidemiológico y en la clínica (Levy-Marchal et al., 2010). En su lugar, varios métodos subrogados han sido estudiados. Entre ellos, el índice HOMA (basado en los valores de glucosa e insulina en ayunas) ha sido validado con el clamp hiperinsulinémico-euglicémico (Tagi, Giannini, & Chiarelli, 2019). Por estas razones, junto a la facilidad para su obtención, su bajo coste económico, su reproducibilidad y, especialmente, la experiencia previa de nuestro grupo de



investigación (de Onis et al., 2013; Martínez-Costa et al., 2011, 2014; Núñez et al., 2010), lo hemos aplicado en este trabajo.

En la actualidad, no existe un consenso respecto al punto de corte más adecuado para identificar la RI siguiendo esta metodología, habiéndose observado valores muy variables en estudios previos de entre 1,7-5,56 (Van Der Aa et al., 2017).

Los estudios llevados a cabo en nuestro grupo nos han permitido establecer el punto de corte en función de la distribución de los valores de HOMA en una población de niños normopeso, identificando el percentil 95 ( $HOMA \geq 3,6$ ) como adecuado para diferenciar a aquellos escolares y adolescentes con RI y comorbilidades asociadas (de Onis et al., 2013; Martínez-Costa et al., 2011, 2014; Núñez et al., 2010). Basados también en la distribución de HOMA en población normopeso sana, otros autores han determinado puntos de corte variables entre el percentil 90 y 95 ( $HOMA 3,0-4,43$ ) en niños y adolescentes de diversas etnias (Barja et al., 2011; García Cuartero et al., 2007; J. M. Lee et al., 2006; Yi et al., 2014; Yin et al., 2013), habiéndose establecido en algunos casos valores concretos según sexo, edad y/o desarrollo puberal (Barja et al., 2011; Yi et al., 2014; Yin et al., 2013).

Otros autores han basado el punto de corte de HOMA en la capacidad para identificar valores de insulina alterados en test de tolerancia oral a la glucosa (Atabek et al., 2007; Keskin, Kurtoglu, Kendirci, Atabek, & Yazici, 2005; Kurtoglu et al., 2010), o alteraciones asociadas como SM (Liang et al., 2015; Y. Singh, Garg, Tandon, &

Marwaha, 2013; Yin et al., 2013), con puntos de corte variables de entre 2,22-5,22 en el primero y 1,7-4,59 en el segundo. Probablemente estos valores mínimos sobre-diagnostiquen la RI.

Recientemente, Shashaj et al. (Shashaj et al., 2016) llevó a cabo un estudio en niños y adolescentes con la finalidad de definir percentiles específicos de HOMA para la edad, sexo e IMC y establecer un punto de corte adecuado que permitiera diferenciar aquellos con riesgo cardiometabólico alto y bajo. Concluye que el percentil 75 para edad, sexo e IMC es adecuado para identificar a niños que presenten al menos un factor de riesgo cardiometabólico (dislipemia, alteración de la glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa o esteatohepatitis), estableciendo el punto de corte de HOMA en 3,42 en niños con obesidad (Shashaj et al., 2016).

Dada esta heterogeneidad y falta de consenso, nos planteamos analizar la muestra estudiada aplicando nuestro criterio y el establecido específicamente para edad, sexo e IMC presentado por Shashaj et al. (Shashaj et al., 2016). Con este último criterio, 16 niños se reclasificaron: 13 pasaron del grupo nRI al RI y 3 del RI al nRI. Destaca que los participantes que pasaron a clasificarse como RI eran principalmente varones y pequeños (para los que el punto de corte – percentil 75– era menor al 3,6 nuestro), mientras que los que pasaron a ser nRI eran niñas mayores (13-15 años) con punto de corte superior. Consideramos que metodológicamente este trabajo discrepa del nuestro al establecer el punto de corte basado en la presencia de al

menos un factor de riesgo cardiometabólico, lo cual puede darse por circunstancias diversas y no tiene que ser precisamente asociado a la RI. Además, nuestro punto de corte se adecúa a la aparición de comorbilidades tal y como hemos demostrado en estudios previos (Martínez-Costa et al., 2011; Núñez et al., 2010) y hemos analizado en este trabajo, lo que nos parece más adecuado desde el punto de vista de riesgo de comorbilidades y riesgo cardiovascular en la vida adulta.

### **6A.3. Sobre los niños con obesidad con y sin resistencia a la insulina**

Con las consideraciones del epígrafe anterior, dividimos a nuestros niños afectos de obesidad en RI y nRI utilizando como punto de corte un  $HOMA \geq 3,6$ .

La proporción de niños con obesidad y RI (63%) fue superior a la de quienes no presentaban RI (37%), posiblemente debido a la selección de la muestra al tratarse de niños con obesidad de larga progresión remitidos desde su centro de salud, tal y como se ha comentado previamente. Sin embargo, esta proporción se ajusta a la prevalencia de RI estimada por otros autores al utilizar un punto de corte de HOMA similar (J. M. Lee et al., 2006).

Así mismo, los participantes del grupo con RI fueron más mayores y predominantemente niñas y púberes (Tanner II-V) comparados con aquellos con obesidad sin RI. Las diferencias en la edad y el estadio puberal probablemente sean debidas a la progresión

de los efectos de la adiposidad y/o al efecto de la pubertad en la sensibilidad a la insulina. Este último es bien conocido, habiéndose establecido una disminución en la sensibilidad a la insulina entre el estadio II-IV de Tanner (Amiel, Sherwin, Simonson, Lauritano, & Tamborlane, 1986), con un pico en el estadio III que mejora conforme se alcanza la vida adulta en adolescentes normopeso (Ball et al., 2006; Moran et al., 1999). No obstante, en niños y adolescentes con obesidad se ha observado que el índice HOMA durante la pubertad aumenta más que en normopeso (Pilia et al., 2009) y que la sensibilidad a la insulina no se recupera al finalizar la pubertad (Kelly, Lane, Weigensberg, Toledo-Corral, & Goran, 2011; Pilia et al., 2009). La pubertad es, por lo tanto, un periodo crítico para la salud metabólica de los adolescentes con obesidad.

Respecto a la relación del sexo con el desarrollo de insulino-resistencia, estudios previos concluyen que las niñas son más resistentes que los niños en todos los estadios puberales (Moran et al., 1999; Pilia et al., 2009). No obstante, se ha observado que la mayor prevalencia de RI en niñas se explica principalmente por la mayor cantidad de grasa corporal, y en menor medida por las diferencias en el tiempo dedicado a AF y la edad a que se da la maduración sexual (Hirschler, Maccallini, Karam, Gonzalez, & Aranda, 2009; Jeffery et al., 2018).

Desde el punto de vista **antropométrico**, la comparación del zIMC entre ambos grupos de niños con obesidad reflejó que los niños

obesos con o sin RI tenían un exceso de peso similar. No obstante, al ajustarlo por edad y sexo, se constataron valores superiores de este parámetro en los participantes con RI. Además, se observaron diferencias en la distribución de la grasa entre ambos grupos, ya que los RI presentaron una obesidad más de tipo central (mayor zCC, zPSE, e ICT). El estudio más amplio llevado a cabo por Lee et al. (J. M. Lee et al., 2006) en adolescentes de 12-19 años demostró que la obesidad es el principal determinante de RI en niños de diferentes edades, etnias y sexos, observando valores de HOMA significativamente superiores en adolescentes con obesidad respecto a aquellos con normopeso. Esta asociación positiva ha sido ampliamente estudiada y observada tanto en niños como en adultos (Ferrannini et al., 1997; Shashaj et al., 2016; Y. Singh et al., 2013; Weiss et al., 2004).

No obstante, como se observa en los resultados presentados, el grado de RI es muy variable en niños y adolescentes con obesidad, habiéndose constatado que la distribución de la grasa juega un papel destacable en su desarrollo (Cruz, Bergman, & Goran, 2002; D'Adamo et al., 2010; Taksali et al., 2008; Weiss et al., 2005; Yeckel et al., 2004). En este sentido la RI ha sido asociada a mayor grasa visceral abdominal independientemente de la adiposidad total (Cruz et al., 2002; Weiss et al., 2005; Yeckel et al., 2004), incluso en niños preescolares (Alías-Hernández et al., 2018). Más recientemente, se ha observado que un mayor ratio entre grasa visceral y subcutánea se relaciona con mayor depósito de grasa intrahepática y menor sensibilidad a la insulina,

siendo descrito como el endofenotipo más relevante en el desarrollo de RI en adolescentes con obesidad (D'Adamo et al., 2010; Taksali et al., 2008). Estos datos sugieren que los niños y adolescentes con obesidad con mayor riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa probablemente no sean aquellos más gravemente obesos, si no aquellos con una distribución de la grasa corporal más desfavorable.

A pesar de no ser el '*gold standard*' para la valoración de la grasa visceral, la CC y el ICT son estimadores que han sido positivamente asociados al índice HOMA, pudiendo ser utilizados para identificar niños con obesidad con mayor riesgo de desarrollar RI (Kondaki et al., 2011). En este trabajo no fue posible valorar la distribución de la grasa utilizando metodología más específica, pero consideramos que la diferencia en su distribución entre los participantes con y sin RI es evidente con los parámetros presentados.

En niños con obesidad, la hiperinsulinemia y la RI han sido asociadas a la aceleración de la maduración ósea que se suele observar en esta población (H. S. Lee et al., 2015; G. Martos-Moreno et al., 2019; Pinhas-Hamiel et al., 2014) y, a su vez, esta aceleración se asocia a mayor zTalla (H. S. Lee et al., 2015). No obstante, no se ha identificado que este estado de elevación de insulina en ayunas influya sobre el zTalla, sin haberse observado diferencias entre niños con obesidad con y sin hiperinsulinemia (G. Martos-Moreno et al., 2019). En consonancia con estos estudios previos, en este trabajo

identificamos un aumento significativo en la talla para la edad y sexo en los participantes con obesidad y RI comparados con los participantes controles, pero no con los nRI.

Respecto a las **alteraciones bioquímicas**, en nuestros niños afectos de obesidad y RI hallamos alteraciones al compararlos con aquellos nRI: aumento de TG, ratio TG/col-HDL, glucosa, insulina e índice HOMA, y disminución del col-HDL.

Como se ha comentado previamente en la discusión de este trabajo, las alteraciones en el perfil lipídico observadas en niños con obesidad se caracterizan por altos niveles de TG, aumento del número de partículas LDL pequeñas y densas y disminución del colesterol HDL (Kavey, 2015; Klop et al., 2013). No obstante, se considera que estas alteraciones se relacionan principalmente con la adiposidad visceral, en particular con el depósito de grasa en el hígado, y son impulsadas por la RI y los altos niveles de AGL)circulantes asociados a la misma (Bremer, Mietus-Snyder, & Lustig, 2012; Kavey, 2015). La RI en el tejido adiposo implica un aumento exagerado de AGL circulantes debido a la no supresión de la lipólisis por parte de la insulina en los adipocitos. Estos AGL provocan un aumento en la síntesis de TG en el hígado y una superproducción de VLDL ricas en TG, las cuales se acumulan en sangre ante el defecto de la insulina para inhibir la lipoproteinlipasa. Este exceso de VLDL, a su vez, conlleva cambios en las LDL y HDL que se manifiesta como un aumento en el número de partículas LDL pequeñas y densas y menor col-HDL, respectivamente (Adiels,

Olofsson, Taskinen, & Borén, 2008; Bremer et al., 2012). Las alteraciones presentes en el grupo RI frente al nRI en este trabajo están en línea con lo reflejado por autores previos y el proceso fisiopatológico desencadenado por la RI y la obesidad abdominal (Brar, Patel, & Katz, 2017; G. Martos-Moreno et al., 2019; Mastrangelo et al., 2016; Romualdo, de Nóbrega, & Escrivão, 2014; Urbina, Gao, Khoury, Martin, & Dolan, 2012; Yin et al., 2013).

En particular, la razón entre TG y col-HDL plasmáticos se considera una alteración característica y biomarcador de RI, fuertemente relacionado con la secreción de la insulina y su sensibilidad en el organismo (Giannini et al., 2011). Se ha asociado además a otras alteraciones relacionadas con la obesidad y RI como son aumento de la TA, esteatosis hepática, mayores niveles de PCR y mayor GIM (Pacífico et al., 2014). Así, se ha estimado que valores superiores a 2,27 son habituales en niños insulino-resistentes (Giannini et al., 2011), lo cual se corresponde con los resultados obtenidos en nuestra población de estudio en la cual los valores de dicho ratio aumentan con la obesidad y la RI. Además, supone un marcador subrogado para la cuantificación de las partículas LDL pequeñas y densas, de forma que se ha constatado que valores superiores a 3 reflejan altas concentraciones de estas partículas (Burns, Lee, & Arslanian, 2012).

Destaca la glucosa en ayunas elevada en el grupo RI, frente al grupo nRI quienes presentan valores similares al grupo control. No



obstante, los valores elevados de glucosa se encuentran dentro de lo considerado normal en la mayoría de participantes, presentando sólo un 13,8% (n=27) prediabetes (glucosa en ayunas entre 100-125 mg/dL) (American Diabetes Association, 2017). Generalmente en condiciones de RI, la glucosa se mantiene a niveles normales ya que la reducción de la sensibilidad en los tejidos es compensada por la hiperinsulinemia. No obstante, si esta condición se mantiene en el tiempo puede llevar a disfunción progresiva de las células  $\beta$ -pancreáticas e insuficiencia pancreática (Hannon, Rao, & Arslanian, 2005).

Por último, tanto en adultos como en niños la elevación del ácido úrico ha sido asociada a hiperinsulinemia y RI (Gil-Campos, Aguilera, Cañete, & Gil, 2009; G. Martos-Moreno et al., 2019). No obstante, en este trabajo no obtenemos diferencias significativas entre los grupos nRI y RI a pesar de observarse una tendencia al aumento en dicho parámetro.

La **tensión arterial** fue superior en el grupo con obesidad y RI, con valores significativamente elevados para TAS, TAD y zTAD. La relación entre la RI y la hiperinsulinemia con la HTA en población pediátrica no está del todo clara. Posiblemente la conexión entre ambas alteraciones se encuentra en el efecto activador de la RI y la hiperinsulinemia sobre el sistema nervioso simpático, lo cual causa vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo renal con consecuente aumento de la liberación de renina. Conlleva así a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que implica

retención de sodio y agua, aumentando la tensión arterial (Flynn, 2013). La RI se considera un factor independiente asociado a mayor TA en niños y adolescentes (de Giorgis, Marcovecchio, Giannini, & Chiavaroli, 2016; Marcovecchio et al., 2006).

Destaca la elevación de la TAD en el grupo RI respecto al nRI y el control, aumento que no resulta significativo en el grupo nRI. Marcovecchio et al. (Marcovecchio et al., 2006) determinó que la asociación entre el índice HOMA y la TA únicamente continuaba siendo significativa con la TAD, y no con TAS, tras ajustar por obesidad (zIMC). Según el autor, estos resultados pueden indicar un efecto predominante de la RI sobre la TAD.

El exceso de adiposidad visceral, las alteraciones en el perfil lipídico y en el metabolismo de la glucosa, y la elevación de la TA se engloban dentro del SM. Se conoce que la prevalencia de SM aumenta con la RI independientemente de la etnia y el grado de obesidad (Weiss et al., 2004). Nuestros resultados reflejan una prevalencia de SM superior en el grupo con RI respecto al no resistente, a pesar de no ser comparables.

La RI empeora la salud cardiometabólica de los escolares y adolescentes con obesidad y es considerada el nexo de unión entre la obesidad y sus comorbilidades (Eckel, Grundy, & Zimmet, 2005), habiéndose observado que alteraciones como la dislipidemia o la HTA ocurren con mayor frecuencia en niños con niveles de insulina elevados persistentes (Bao, Srinivasan, & Berenson, 1996).

Respecto a las **alteraciones vasculares** en niños con obesidad y RI, los resultados de este trabajo no indican diferencias significativas entre los grupos nRI y RI respecto a rigidez arterial y GIM. No obstante, una ligera tendencia de aumento se puede observar en el Ep, IA, VOP y GIM. Las diferencias aparecen al comparar ambos grupos con obesidad con el grupo control, similar a lo observado en la primera parte del estudio. Cabe destacar el aumento significativo en la VOP en el grupo RI, la cual no se observó en nRI.

En primer lugar, respecto a la relación entre la RI y la rigidez de las arterias, los resultados de autores previos no son consistentes. Algunos autores han observado mayor rigidez arterial en adolescentes con obesidad y RI (Brar et al., 2017), así como en jóvenes con obesidad y DM2 (Urbina et al., 2010) y adolescentes, pero no niños, con obesidad y SM (Manco et al., 2017).

Otros autores, sin embargo, no reflejan una relación clara entre la RI y el aumento de la rigidez arterial. Correia-Costa et al. (Correia-Costa et al., 2016) observó una asociación positiva entre la VOP y HOMA en niños prepúberes, pero no examinó si esta asociación era independiente de la obesidad. En esta línea, otros autores han determinado que la presencia de RI valorada mediante HOMA (Urbina et al., 2012) y la presencia de *acantosis nigricans* (Hudson, Kinra, Wong, & Viner, 2017) se asocian a mayor VOP, pero estas asociaciones dejaron de ser significativas al ajustarlo por otras variables como el zIMC o la TA.

La disparidad en los resultados indica que la insulina puede jugar cierto rol en la modulación de la rigidez arterial, pero posiblemente son otros factores de riesgo cardiovascular los principales determinantes de la salud vascular en niños con obesidad, como la adiposidad en sí misma o la mayor TA (Manco et al., 2017; Putarek et al., 2018; Urbina et al., 2012; Urbina, Kimball, et al., 2009). El aumento en la ratio TG/col-HDL también ha sido asociado a mayor VOP, considerándose determinante en esta asociación según algunos autores (Shah et al., 2015; Urbina et al., 2013).

En segundo lugar, la relación del GIM con la RI tampoco está clara en la actualidad. Algunos autores encuentran una asociación positiva cuando la RI es definida mediante el valor de HOMA (Asghari et al., 2018; Atabek et al., 2007; Ryder et al., 2016; Slyper et al., 2014) mientras que otros no (Dabas et al., 2017; Genoni et al., 2017; Mussi Gazolla et al., 2015; Reinehr, Kiess, et al., 2006). Sin embargo, en algunos casos de relación significativa, esta relación dejó de serlo cuando fue ajustada por otros factores de riesgo cardiovascular (Atabek et al., 2007), o lo fue solo en varones (Asghari et al., 2018). Así, varios autores han determinado que la adiposidad y la TA son los principales determinantes de mayor GIM en niños y adolescentes con obesidad (Mussi Gazolla et al., 2015; Reinehr, Kiess, et al., 2006; Slyper et al., 2014).

Estudios similares al presentado en este trabajo no encuentran diferencias en el GIM entre adolescentes con obesidad con y sin RI

(determinada mediante un  $\text{HOMA} \geq 3,4$ ) (Brar et al., 2017). En condiciones de prediabetes o DM2 el incremento del GIM es más patente (Shah, Gao, Urbina, Kimball, & Dolan, 2014; Urbina, Kimball, et al., 2009). No obstante, destaca que en estos estudios la adiposidad y la TA fueron también los principales determinantes de mayor GIM en jóvenes con obesidad y DM2 (Urbina, Kimball, et al., 2009).

Así, de la misma forma que el aumento del GIM en pacientes con obesidad es evidente en adolescentes y no en niños (Park et al., 2012), existe la posibilidad de que la progresión en el exceso de peso y sus comorbilidades en conjunto juegue un papel importante en la aparición de alteraciones vasculares que pueden o no ser patentes en presencia de RI. Un consenso respecto a la metodología de valoración de las alteraciones vasculares y del criterio de RI, así como más estudios que evalúen esta relación son necesarios.

En resumen, a pesar de no ser evidentes las alteraciones vasculares, el efecto negativo de la obesidad y la RI sí es patente en los resultados bioquímicos y de la TA presentados. Consideramos que la progresión de la enfermedad en estos niños con seguridad podría implicar en la vida adulta un exceso de adiposidad mantenido, y un aumento de la comorbilidad y del riesgo de enfermedad cardiovascular. Autores previos han corroborado que la RI al inicio de la pubertad se asocia a RI al inicio de la edad adulta independientemente del IMC (Sinaiko et al., 2006), así como a mayor TA, dislipemia, VOP y GIM (Yajnik et al., 2015).

Prevenir y tratar la obesidad infantil es, por lo tanto, fundamental para evitar la progresión de la enfermedad y sus comorbilidades tanto en la edad pediátrica como en la adulta.

## **6B. Fase II**

### **6B.1. Sobre la tasa de seguimiento del programa de intervención**

La tasa de seguimiento alcanzó a la mitad de la muestra siendo la ratio de abandono del programa de intervención del 50,5%, porcentaje que se corresponde con lo observado en estudios de características similares (Bock et al., 2014; Savoye et al., 2007; Zeller et al., 2004). En población pediátrica con obesidad se estima que la ratio de abandono varía entre 4-83% en intervenciones de metodología diversa, incluyendo ensayos clínicos controlados y programas de aplicación clínica (Dhaliwal et al., 2014; Skelton & Beech, 2011). Consideramos que el alto porcentaje de pérdidas en este estudio no es más que un reflejo de la problemática actual asociada a la falta de consideración de la obesidad y sus consecuencias como una enfermedad, sin relacionarlo con el incremento de riesgo que supone tanto en la infancia como en la edad adulta.

Según la literatura, factores demográficos, antropométricos, psicosociales, del estilo de vida, relacionados con los padres y la familia, con los servicios de salud y con barreras logísticas, se relacionan con mayor riesgo de abandono (Dhaliwal et al., 2014; Skelton & Beech, 2011). No obstante, no existe consenso ni estudios

suficientes para determinar los grupos de mayor riesgo (Dhaliwal et al., 2014; Skelton & Beech, 2011). Los factores predictores más consistentes entre los estudios son la edad (mayor edad, mayor riesgo de abandono), las barreras logísticas y la falta de cumplimiento de las expectativas de los participantes por parte de los programas (Dhaliwal et al., 2014). Otros factores como el sexo y el peso inicial no parecen predecir el abandono (Dhaliwal et al., 2014).

Consideramos de interés resaltar que en este trabajo no se obtuvieron diferencias significativas entre variables de sexo, edad, desarrollo puberal, grado de obesidad o RI entre los participantes que completaron y los que no el programa de intervención. Indicando que, posiblemente, fueran otros factores no analizados los implicados en el abandono de los niños y sus familias.

Adicionalmente, la baja adherencia se ha atribuido a la comunicación entre el personal sanitario y el niño y su familia (Osterberg & Blaschke, 2005). Para mejorar la adherencia se aconseja flexibilidad en las visitas y contacto con las familias, así como actitud positiva y empatía por parte de quien lleva a cabo la intervención, evitando el sentimiento de culpa por no alcanzar objetivos, focalizándose en los pequeños avances y no en los fallos, permitiendo a los participantes expresar sus preocupaciones y dificultades para mediante el diálogo conseguir continuar avanzando y solventar los problemas que se puedan presentar (Dieris & Reinehr, 2016). En este proyecto, el diálogo y contacto con las familias ha sido fundamental y

se les ha ofrecido cierta flexibilidad horaria, sin embargo, las pérdidas han sido más altas de lo que esperábamos.

Mejoras en el diseño de la intervención podrían plantearse en base a los resultados obtenidos en este trabajo, de forma que se consiga aumentar el ratio de retención de participantes, aumentando su motivación.

## **6B.2. Sobre los hábitos de alimentación y actividad física de los niños con obesidad**

Es evidente que uno de los principales factores relacionados con la obesidad es una alimentación inadecuada. Desde un punto de vista cuantitativo, los aportes reales de energía y macronutrientes en niños con obesidad son difíciles de valorar en encuestas dietéticas dada la escasa fiabilidad, por lo que consideramos que probablemente no reflejen la realidad. Es conocido que por estigma o miedo a ser reprobados pueden reportar información no verídica o modificar su alimentación durante los días que se pide que rellenen las encuestas (Bel-Serrat et al., 2016; Börnhorst et al., 2013). En particular, se ha observado que el riesgo de que subestimen su alimentación aumenta con la edad y el zIMC del niño, sobre todo en las niñas (Börnhorst et al., 2013).

No obstante, los aportes de energía y macronutrientes de los participantes en este estudio están en consonancia con lo presentado



recientemente en un estudio en población pediátrica española (López-Sobaler et al., 2019). Dicho estudio refleja una ingesta promedio de 1989 Kcal en niñas y niños de 9-13 años, y 2117 Kcal en adolescentes de 14-17 años, un aporte medio del 17% de la energía total en forma de proteínas en niños de 9-13 años, y 18% en adolescentes de 14-17 años, 35% y 34% en forma de grasas respectivamente, y 47% y 46% en forma de hidratos de carbono según rango de edad. De esta forma, la alimentación de los niños españoles se caracteriza por aportes por encima de lo recomendado de proteínas y grasas, junto a bajos aportes de hidratos de carbono (López-Sobaler et al., 2019).

Del mismo modo, los bajos aportes de fibra observados en este estudio, que no alcanzan las recomendaciones, no son más que un claro reflejo del bajo consumo de frutas, verduras, legumbres y alimentos integrales en esta población. Estudios previos han observado que el aporte de fibra dietética es bajo en adolescentes europeos y españoles (Lin, Huybrechts, et al., 2015; López-Sobaler et al., 2019), y que su consumo puede tener un efecto beneficioso sobre la prevención de la RI y sus comorbilidades asociadas (Lin, Huybrechts, et al., 2015). El aporte medio de fibra en este trabajo se situó por debajo de los 17-21 g diarios de fibra estimados recientemente en población pediátrica general española (López-Sobaler et al., 2019), por lo que conseguir aumentar su aporte podría tener efectos beneficiosos en la salud de los niños participantes.

Por otra parte, consideramos que los datos cualitativos de la dieta probablemente reflejen con más exactitud los patrones dietéticos asociados a un mayor riesgo de obesidad. Los datos presentados en este trabajo informan de bajo consumo de frutas y verduras, legumbres, alimentos integrales y pescado, y alto de carnes y derivados cárnicos, galletas, cereales y bollería, salsas y bebidas azucaradas. Este patrón dietético, muy lejos de la dieta mediterránea, predispone a los niños y adolescentes a sobrepeso y obesidad (Ambrosini, 2014; Ambrosini et al., 2016) y se observa de forma generalizada en adolescentes europeos. Se ha observado que los adolescentes europeos consumen la mitad de la cantidad recomendada de fruta y verdura y menos de dos tercios de la cantidad recomendada de leche y productos lácteos, pero consumen más carne y productos cárnicos, grasas, y dulces de lo recomendado (Moreno et al., 2014).

En este trabajo no se observaron diferencias cuantitativas en la dieta entre los participantes con obesidad y RI y aquellos nRI. La literatura al respecto es limitada y sólo dos aspectos cualitativos de la dieta han sido asociados y estudiados: el consumo de bebidas azucaradas y saltarse el desayuno, con evidencia poco concluyente (Kaar, Simon, Schmiege, Nadeau, & Kelsey, 2017). En particular, el consumo de bebidas azucaradas y el azúcar que contienen estas bebidas ha sido asociado con esteatosis hepática (Arenaza et al., 2019) y mayor HOMA (Kondaki et al., 2012; Welsh et al., 2011).

Respecto a la AF y en consonancia con lo mencionado al inicio de este epígrafe, la ingesta calórica está llamativamente por debajo del gasto energético, lo cual no parece congruente y corrobora la idea de que las encuestas dietéticas no reflejan la realidad de estos participantes.

Según los datos obtenidos en la valoración de la AF, el porcentaje del GET que fue destinado a AF fue del 21%, valor por debajo de lo observado en niños y adolescentes normopeso en estudios previos de nuestro grupo de investigación (Grattarola, 2015). En general, los niños con obesidad dedican menos tiempo a AF y gastan menos energía relacionada con la misma, sin diferenciarse en el GET pero sí en el tiempo dedicado a AF respecto a niños normopeso (Ekelund et al., 2002).

La intensidad de la AF también es un aspecto clave. En estudios previos hemos observado que los niños con obesidad dedican menos tiempo a AFMV (Grattarola, 2015; Núñez-Martínez, 2015), la cual ha sido también asociada a menor riesgo cardiometabólico y obesidad por otros autores (Stamatakis et al., 2015).

Además de realizar poca AF y de baja intensidad, los participantes en este estudio dedicaban 14 horas a actividades sedentarias (sin incluir horas de sueño), muy por encima de las 9 horas promedio que se han observado en adolescentes europeos (Moreno et al., 2014).

Más allá del efecto de la AF sobre la adiposidad, se ha constatado que mayor intensidad y duración de la AF se relaciona con mayor sensibilidad a la insulina y menor riesgo de SM (Hsu et al., 2011; Renninger et al., 2020; Stabelini Neto, De Campos, Castilho dos Santo, & Mazzardo Junior, 2014), habiéndose observado que la AFMV es un predictor independiente de obesidad metabólicamente sana en niños (Prince, Kuk, Ambler, Dhaliwal, & Ball, 2014). Así mismo, la inactividad física y un estilo de vida sedentario se relacionan también con el desarrollo de RI, independientemente del peso corporal (Peplies et al., 2016). Estos datos están en línea con las diferencias observadas entre los participantes nRI y RI en este trabajo, ya que los participantes nRI dedicaban más tiempo a AF, sobre todo de intensidad moderada, y gastaban más energía en relación a la misma.

### **6B.3. Sobre el impacto del programa de intervención nutricional**

Los resultados de este trabajo reflejan mejoras en parámetros antropométricos y bioquímicos en los participantes que completan el estudio, tanto en los 6 primeros meses como en 12 meses de intervención nutricional personalizada.

Una reducción significativa del zIMC de 0,24 puntos se consigue en los primeros 6 meses de intervención, aumentando a 0,32 a los 12 meses. Según el tamaño del efecto se considera que la magnitud del mismo es grande ( $d$  Cohen  $>0,80$ ) (Cohen, 1992). Además, el impacto en la composición corporal de los participantes es muy positivo, ya que

consiguen reducir el porcentaje de grasa corporal y el ICT, reflejando posiblemente una reducción en la grasa abdominal.

En línea con los resultados obtenidos, meta-análisis de ensayos clínicos muestran la efectividad de estas intervenciones tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento (Al-Khudairy et al., 2017; Mead et al., 2017), con una reducción media estimada del zIMC a los 12 meses variable entre 0,07 y 0,58 DE en estudios similares (Bayoumi, Helzner, Afable, Joseph, & Dhuper, 2019; Bock et al., 2014; Feliu Rovira et al., 2013; Fonvig et al., 2015; Ford, Hunt, Cooper, & Shield, 2010; Kolsgaard et al., 2011; Miraglia, de Moraes Silveira, Gomes Beghetto, dos Santos Oliveira, & de Mello, 2015; Pacifico et al., 2013; Reinehr & Andler, 2004; Reinehr, De Sousa, Toschke, & Andler, 2006; Reinehr, Kiess, Kapellen, & Andler, 2004; Reinehr, Kleber, & Toschke, 2009; Reinehr, Schmidt, Toschke, & Andler, 2009; Reinehr, Widhalm, et al., 2009; Savoye et al., 2011; Verduci et al., 2015). Por tanto, la reducción del zIMC obtenida en este trabajo se sitúa entre aquellas con reducción media-alta.

Cabe considerar que la mejora del zIMC puede darse o bien por una reducción en el peso corporal o por un aumento de la talla sin modificación del peso. Los valores absolutos de dichos parámetros no se presentan en este trabajo puesto que su interpretación depende de la edad y sexo del niño.

La reducción en el zIMC se acompañó de una mejora en la composición corporal de los participantes, que se ve reflejada en la

reducción de zPT, zPSE, %GC e ICT, tanto a los 6 meses como a los 12 meses de intervención. La reducción media de 3% de grasa corporal al finalizar la intervención es similar a la observada por otros autores en intervenciones de misma duración (Hvidt, Olsen, Ibsen, & Holm, 2015; Pacifico et al., 2013; Santiprabhob et al., 2018; Savoye et al., 2011, 2007). No obstante, otros autores observan reducciones superiores de hasta un 8% (de Lima Sanches et al., 2012; Munhoz da Silveira Campos et al., 2019), mientras que otros no observan cambios en dicho parámetro (Bock et al., 2014; Miraglia et al., 2015), posiblemente debido a la menor reducción en el zIMC. Un meta-análisis reciente concluye que la reducción en el zIMC de 0,6 puntos puede considerarse satisfactoria para reducir la adiposidad (Birch et al., 2019). En este trabajo, la reducción de 0,32 DE del zIMC ya consigue disminuir el %GC, con una reducción del 3% y un IC95% de 4,76 a 1,29%.

Es destacable la reducción en el ICT como indicador de reducción de la adiposidad abdominal. A pesar de ser muy leve, es similar a la constatada por otros autores (Hvidt et al., 2015) y posiblemente más útil para observar mejorías en la adiposidad abdominal que la circunferencia de la cintura, en la cual no parecen obtenerse reducciones significativas (Hvidt et al., 2015; Verduci et al., 2015). Estudios con metodologías de medición directa de la adiposidad abdominal muestran que este tipo de intervención resulta útil para reducir la adiposidad visceral y subcutánea, así como el tejido adiposo

visceral (de Lima Sanches et al., 2012; Fonvig et al., 2015; Munhoz da Silveira Campos et al., 2019).

Las diferencias que hemos encontrado en la evolución entre niños y niñas, sobre todo respecto al zIMC y zCC, posiblemente indiquen que los niños se benefician más de este tipo de intervención. En línea con estos resultados, Feliu-Rovira et al. (Feliu Rovira et al., 2013) determinó que el sexo femenino era un factor pronóstico negativo de respuesta a la intervención. No obstante, otros autores no han observado que las mejoras antropométricas sean dependientes del sexo (Reinehr, De Sousa, et al., 2006; Reinehr, Widhalm, et al., 2009; Savoye et al., 2007). Por ello, consideramos que la diferente evolución en dichos parámetros pueda ser debida a los cambios de composición corporal que se producen con la llegada de la pubertad, que implica mayor ganancia de masa magra en los niños y mayor masa grasa en las niñas (de Ridder et al., 1992; Maynard et al., 2001). En este sentido, hubiese sido interesante contemplar el efecto de la menarquia o el cambio de estadio puberal a lo largo de la intervención. Adicionalmente, podría ser que las niñas participantes en este estudio requiriesen un enfoque distinto al alcanzar la pubertad, lo cual podría ser útil para el planteamiento de futuras intervenciones.

Respecto al efecto del desarrollo puberal, los resultados de este trabajo indican que la intervención fue más efectiva en prepúberes. Según la literatura sobre los programas de intervención en el estilo de vida, un estudio multicéntrico de 21.784 niños y adolescentes con

obesidad asoció las mejoras en la composición corporal con menor edad tras 2, 12 y 24 meses de seguimiento, de forma que los menores de 12 años tenían mayor probabilidad de obtener resultados satisfactorios que los mayores de 12 años (Reinehr, Widhalm, et al., 2009). En otro estudio del mismo autor, el grupo de niños con mayor reducción del zIMC tras un año de intervención estaba formado en su totalidad por niños prepúberes, mientras que el grupo que aumentaba zIMC la mayoría eran púberes, sin constatar diferencias significativas en la edad entre ellos (Reinehr et al., 2004).

En relación a la gravedad de la obesidad, nuestro estudio ha mostrado que la intervención fue más efectiva en los participantes con un grado de obesidad superior, lo cual discrepa de lo observado por otros autores. Algunos indican mayor reducción del zIMC en participantes con menor zIMC (Ford et al., 2010; Kolsgaard et al., 2011), mientras que otros no ven diferencias en el grado de obesidad entre quienes mejoran y quienes no (Reinehr, De Sousa, et al., 2006; Reinehr et al., 2004). Cabe reseñar que en nuestro caso los niños con obesidad grave eran más pequeños que aquellos con obesidad moderada, pudiéndose deber a ello la diferencia respecto a autores previos. En este sentido, Knop et al. (Knop et al., 2013) observó que en niños con obesidad grave menores de 10 años la reducción en el zIMC tras un año de intervención era superior a la observada en aquellos con obesidad grave mayores de 10 años. Por lo tanto, un mayor grado de obesidad junto a mayor edad podrían ser considerados factores de



peor pronóstico de evolución en este tipo de intervención y otro enfoque debería ser tenido en cuenta (Danielsen, Nordhus, Júlíusson, Mæhle, & Pallesen, 2013; Knop et al., 2013). Consideramos que estos datos reflejan la importancia de la detección e intervención precoz (y sobre todo la prevención) para reducir o incluso frenar la progresión de la enfermedad.

Adicionalmente, la reducción más acelerada en los parámetros antropométricos durante los primeros 6 meses podría ser útil para el planteamiento de intervenciones futuras, ya que una mayor reducción del zIMC y del %GC en los 6 primeros meses se relacionó con mayor reducción del zIMC a los 12 meses. Otros autores destacan también el efecto pronóstico positivo que tiene la reducción en los primeros meses de intervención sobre el efecto a largo plazo (Feliu Rovira et al., 2013; Gow et al., 2016). Incluso la respuesta en el primer mes ha sido asociada con la reducción del IMC tras 6 y 12 meses de intervención (Gross et al., 2019), por lo que futuras intervenciones podrían plantearse de forma que o bien el seguimiento sea más estricto en la primera parte y más flexible en la siguiente, o bien, variar el diseño de la intervención en la segunda mitad. Posiblemente estas adaptaciones tendrían un efecto positivo en reducir el ratio de abandono, al reducir las visitas y el tiempo que deberían dedicar las familias a acudir a las mismas.

Respecto al efecto sobre los parámetros bioquímicos, la intervención y la reducción en los parámetros antropométricos

parecen haber sido efectivas en mejorar la RI y el metabolismo de la glucosa, así como en reducir la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad y marcadores de esteatosis hepática.

La intervención da lugar a una reducción en el índice HOMA de 1,14 puntos, con un tamaño del efecto pequeño pero significativo según la *d* de Cohen (Cohen, 1992). En particular, son los niños y los participantes con obesidad grave quienes consiguen reducir significativamente este parámetro, junto a la disminución en glucosa, insulina y HbA1c. En las niñas y participantes con obesidad moderada, solo se consigue reducir significativamente la glucosa. Estas diferencias posiblemente estén relacionada con el mayor efecto de la intervención sobre los parámetros antropométricos constatado en niños y obesidad grave.

En este estudio, la reducción del HOMA se consiguió en un 60% de los participantes y se relacionó con mayor ZIMC inicial y mayor HOMA inicial, reflejando el beneficio que supone la intervención en aquellos con mayor grado de obesidad y menor sensibilidad a la insulina.

Estudios previos muestran que los programas de intervención sobre el estilo de vida tienen efectos en la mejora de la sensibilidad a la insulina, tanto a corto como a largo plazo (Reinehr et al., 2016; Savoye et al., 2011). Intervenciones de misma duración que la presentada consiguen reducir significativamente el HOMA entre 0,3 y 1,69 puntos (de Lima Sanches et al., 2011, 2012; Feliu Rovira et al.,

2013; Kolsgaard et al., 2011; Munhoz da Silveira Campos et al., 2019; Pacifico et al., 2013; Reinehr & Andler, 2004; Reinehr, De Sousa, et al., 2006; Reinehr et al., 2016; Reinehr, Roth, Menke, & Andler, 2006; Santiprabhob et al., 2018; Savoye et al., 2011, 2007). En particular, cuando la reducción del zIMC y %GC es similar a la obtenida en este trabajo, la disminución del HOMA varía desde 1,50 en los trabajos de Savoye et al. (Savoye et al., 2007) y Santiprabhob et al. (Santiprabhob et al., 2018), hasta 0,30 en el de Pacifico et al. (Pacifico et al., 2013) y Reinehr et al. (Reinehr, De Sousa, et al., 2006).

No obstante, la reducción en HOMA según estos autores se consigue principalmente por una disminución de la insulina, sin cambios significativos en la glucosa en la mayoría de ellos (de Lima Sanches et al., 2011, 2012; Feliu Rovira et al., 2013; Kolsgaard et al., 2011; Munhoz da Silveira Campos et al., 2019; Pacifico et al., 2013; Santiprabhob et al., 2018), lo cual contrasta con nuestros resultados. La mejora del HOMA en los participantes de esta intervención se da por una reducción conjunta de la glucosa y de la insulina. Posiblemente estas diferencias se deban a los mayores niveles de glucosa en ayunas inicial de nuestros participantes, aunque no patológicos. Además, la leve, aunque significativa, reducción en HbA1c corrobora el impacto de la intervención en la mejora del estado metabólico de los participantes.

Similar a lo obtenido en los resultados de este trabajo, Caranti et al. (Caranti et al., 2007) observó que tras un año de intervención en

adolescentes postpúberes, los niños conseguían reducir significativamente insulina y HOMA (-7,33  $\mu$ U/L y -1,59 respectivamente), pero no las niñas (-2,05  $\mu$ U/L y -0,49 respectivamente). Del mismo modo, Dalla Valle et al. (Dalla Valle, Laatikainen, Potinkara, Nykänen, & Jääskeläinen, 2018) en niños y adolescentes con obesidad de 2-18 años solo observó reducciones significativas en insulina y HOMA en los varones tras un año de intervención multidisciplinaria. En consonancia con la diferente evolución antropométrica según el sexo, consideramos que la pubertad y los cambios en la composición corporal que la acompañan juegan un papel fundamental en estas discrepancias.

Adicionalmente, la reducción que observamos en el HOMA también se vio influenciada por la reducción en el zIMC y el ICT tras 12 meses de intervención, posiblemente relacionado con la reducción de la adiposidad abdominal. Autores previos confirman estos hallazgos, ya que la reducción en HOMA se observa principalmente en aquellos participantes que consiguen reducir el zIMC al finalizar la intervención y es mayor a mayor reducción del zIMC (Feliu Rovira et al., 2013; Ford et al., 2010; Kolsgaard et al., 2011; Reinehr et al., 2004) y a mayor reducción del tejido adiposo visceral (Munhoz da Silveira Campos et al., 2019). Por lo que, la reducción en el zIMC y adiposidad abdominal parecen ser claves para conseguir una mejora en la sensibilidad a la insulina.

La reducción significativa en la PCR refleja el beneficio de las modificaciones en el estilo de vida sobre los procesos inflamatorios asociados a la obesidad. Santiprabhob et al. (Santiprabhob et al., 2018) con reducción del %GC similar a la de nuestros participantes, y Pacifico et al. (Pacifico et al., 2013) en niños con obesidad y esteatosis hepática, obtienen también reducciones significativas de PCR, aunque inferiores a la de nuestros participantes. Otros autores han constatado mejoras en el estado de inflamación al reducirse significativamente la leptina y aumentar la adiponectina (de Lima Sanches et al., 2011, 2012).

La reducción significativa en GPT podría estar relacionada con la reducción del zIMC, de la adiposidad (sobre todo la de tipo visceral) y del HOMA. Autores previos así lo constatan (Munhoz da Silveira Campos et al., 2019; Pacifico et al., 2013; Reinehr, Schmidt, et al., 2009). Munhoz da Silveira et al. (Munhoz da Silveira Campos et al., 2019) observó reducciones significativas tanto en GPT como en GGT, y dichos cambios se asociaron a reducción de tejido adiposo visceral, %GC, CC, insulina y HOMA. En niños con obesidad y esteatosis hepática asociada también se han observado reducciones en GPT, GGT y GOT, acompañadas de reducciones moderadas en insulina y HOMA (Pacifico et al., 2013) y mantenidas incluso un año después de finalizar la intervención (Reinehr, Schmidt, et al., 2009).

Por último, mientras que algunos autores reflejan un efecto positivo de la intervención en el perfil lipídico de los participantes

(Dalla Valle et al., 2018; de Lima Sanches et al., 2011, 2012; Feliu Rovira et al., 2013; Kolsgaard et al., 2011; Munhoz da Silveira Campos et al., 2019; Reinehr & Andler, 2004; Reinehr, De Sousa, et al., 2006; Santiprabhob et al., 2018; Verduci et al., 2015), en este trabajo no se obtuvieron reducciones significativas del colesterol total, col-LDL ni TG. Tampoco aumento del col-HDL. La relevancia clínica en las modificaciones del perfil lipídico se encontrarían principalmente en la reducción de TG y aumento de col-HDL que, como se ha mencionado en la primera parte de esta discusión, se relacionan con RI. Posiblemente, los participantes requieran más tiempo para mejorar estos parámetros. Un meta-análisis reciente refleja que menos de la mitad de los ensayos clínicos analizados consigue mejoras significativas en TG y col-HDL (Ho et al., 2012), mientras que otro no identifica cambios significativos en las variables lipídicas (Peirson et al., 2015).

Respecto al efecto de la intervención sobre la TA en aquellos participantes con TA elevada o HTA al inicio, dos niños con alteraciones consiguieron pasar a tener valores de TA normal. Los restantes se mantuvieron sin cambios.

Al respecto, un meta-análisis recientes (Peirson et al., 2015) señala un efecto significativo de la intervención en el estilo de vida en mejorar la TA de los niños y adolescentes con obesidad, tanto TAS como TAD. Otro meta-análisis, sin embargo, señala que el impacto de las intervenciones en el estilo de vida sobre la TA es incierto ya que la

mayoría de niños con sobrepeso y obesidad son normotensos y el efecto de la edad y la talla sobre la TA dificulta observar cambios dependientes de los cambios en el peso (Ho et al., 2012).

Respecto a los cambios en la rigidez y grosor arterial, no pudieron ser valorados pre y post intervención debido a dificultades presentadas a lo largo del estudio para llevar a cabo su medición. No obstante, a continuación presentamos estudios publicados al respecto.

La literatura es escasa y poco clara respecto al efecto de intervenciones multidisciplinarias sobre la rigidez arterial. Hvidt et al. (Hvidt et al., 2015) observó un aumento en la VOP tras 1 año de intervención multidisciplinar en niños daneses de 10-18 años, a pesar de la disminución en el zIMC y %GC. Según los autores, los cambios posiblemente se relacionen con el aumento de edad, que dificulta observar claramente el posible efecto de la pérdida de peso sobre la rigidez arterial. En cambio, Santiprabhob et al. (Santiprabhob et al., 2018) sí observó reducciones en la VOP independiente de la reducción de peso y asociada positivamente con la reducción de HOMA.

Respecto al GIM, el efecto parece más claro ya que se ha observado mejoras en este parámetro en adolescentes con obesidad mediante intervención en el estilo de vida (de Lima Sanches et al., 2011, 2012; Wunsch, De Sousa, Toschke, & Reinehr, 2006). Se considera, que esta mejora en el GIM se relaciona con la disminución del IMC y de la TA y es también secundaria a la mejora en el estado de

RI derivada de la mejora en la composición corporal (de Lima Sanches et al., 2011, 2012; Wunsch et al., 2006). La reducción de HOMA predice la regresión del GIM independiente de otros factores de riesgo cardiovascular (de Lima Sanches et al., 2011). No obstante, sujetos con RI al inicio de la intervención presentaron menor reducción del GIM que el grupo más sensible a la insulina, a pesar de obtener mayor reducción del IMC (de Lima Sanches et al., 2012). En pacientes con obesidad y esteatosis hepática que mejoraron significativamente HOMA, se observó también cierta tendencia a mejorar el GIM, a pesar de no ser significativa la reducción (Pacífico et al., 2013). Posiblemente, la intervención multidisciplinar en pacientes con RI requiera más tiempo para revertir el posible aumento en el GIM de estos niños.

A pesar de que los cambios en la composición corporal y parámetros bioquímicos no haya sido suficiente para que la mayoría de participantes pasaran a tener sobrepeso o normalizaran la sensibilidad a la insulina, consideramos que los cambios en el estilo de vida que se promueven en la intervención son importantes para crear mejores hábitos que a largo plazo reduzcan el riesgo cardiometabólico.

Consideramos que, a largo plazo y si es mantenida, la reducción en el índice HOMA junto a la mejora en la composición corporal puede conllevar a la mejora del resto de comorbilidades asociadas a la obesidad, al ser la RI un factor clave en su desarrollo. Estudios con



seguimiento a largo plazo confirman que un año después de finalizar la intervención, la reducción en el zIMC y los beneficios metabólicos asociados se mantienen (Reinehr, De Sousa, et al., 2006; Savoye et al., 2011).

Además, los resultados obtenidos confirman lo que la literatura evidencia, la reducción de al menos 0,25 puntos en el zIMC se asocia a mejoras en factores de riesgo cardiovascular, GIM y esteatosis hepática, con mayor efecto cuanto mayor es la reducción en el zIMC (Ford et al., 2010; Ho et al., 2012; Reinehr et al., 2016).

#### **6B.4. Sobre el impacto de la intervención en los participantes con resistencia a la insulina**

La literatura es escasa respecto al efecto que puede tener la intervención sobre el estilo de vida en niños y adolescentes con obesidad y RI. Este trabajo muestra que los niños con obesidad y RI consiguen reducciones significativas en zIMC, zPB, zPT, zPSE, %GC e ICT, mientras que los nRI reducen significativamente el zIMC, zPB, zPT, y zPSE, pero no parámetros importantes de composición corporal como son el %GC y el ICT. En este sentido, los participantes con RI al inicio, mejoran más parámetros antropométricos, sobre todo aquellos relacionados con la composición corporal y adiposidad abdominal. Estos resultados son alentadores ya que dicha adiposidad es la que, como previamente se ha comentado, se relaciona con la RI y otras comorbilidades asociadas.

Además, y contrariamente a lo que en un principio cabría esperar, la RI no parece dificultar el proceso de mejora de la composición corporal en los niños con obesidad mediante la intervención. Similar a estos resultados, De Lima Sánchez et al. (de Lima Sanches et al., 2012) observó que un año de intervención resultaba en mejoras significativas en la composición corporal de los niños con obesidad, independiente de la presencia de RI. En su caso, la intervención dio lugar a mejoras en el IMC, %GC, grasa visceral y grasa subcutánea en ambos grupos de niños, con un tamaño muestral superior al nuestro en el grupo nRI.

Contrariamente a lo observado en este trabajo y el de De Lima Sánchez (de Lima Sanches et al., 2012), algunos autores observan que los participantes que más mejoran el zIMC son aquellos con menor HOMA inicial o mayor sensibilidad a la insulina, que a su vez son también los que presentan menor zIMC inicial (Ford et al., 2010; Kolsgaard et al., 2011; Sabin et al., 2007).

Consideramos que la RI no parece dificultar el proceso de mejora del IMC ni composición corporal en niños y adolescentes con obesidad.

Respecto a la evolución bioquímica, los RI consiguieron mejorar parámetros tan importantes en su condición metabólica como son la glucosa, insulina, HOMA y HbA1c, así como reducción significativa en el proceso inflamatorio (PCR) y reducción en enzimas hepáticas (GPT). La reducción en el HOMA es considerable e implica que 4 participantes con RI al inicio, pasen a ser nRI al finalizar la intervención. Estos

resultados son destacables ya que se trata de niños que al inicio presentaban un estado de salud más desfavorable que el presentado por los nRI, tal y como se analiza en la Fase I de este trabajo. El efecto de la intervención es de relevancia clínica, sobre todo si se consigue mantener a largo plazo, esperando que conlleve la normalización de otros factores de riesgo cardiovascular.

Por su parte, los participantes del grupo nRI asociaron cambios significativos en la ratio col-LDL/col-HDL y GPT, pero un aumento significativo en la insulina. Además, 3 de ellos pasaron a presentar RI al finalizar la intervención a pesar de reducir el zIMC, posiblemente debido al efecto de la pubertad ya que se trataba de dos niñas de 10 años al inicio de la pubertad y un niño de 10 años prepúber.

Similar a estos resultados, en el estudio de De Lima Sánchez (de Lima Sanches et al., 2012), los participantes con RI consiguieron disminuciones significativas en HOMA, pero no aquellos nRI. Además, los RI mejoraron sus niveles de colesterol total, col-LDL, TG y VLDL, sin cambios en HDL.

#### **6B.5. Sobre el impacto del programa de actividad física reglada**

Entre diciembre del 2016 y febrero del 2017, y diciembre del 2017 y febrero del 2018 se les ofreció a los niños con obesidad que iniciaron la intervención nutricional participar, adicionalmente, en un programa de AFR de 16 semanas (4 meses) de duración. Un total de 22

niños aceptaron participar, mientras que 23 rechazaron por diversos motivos ya referidos, reflejo de la falta de motivación y educación para la salud de las familias.

Entre quienes decidieron participar y quienes no, no se observaron diferencias en edad, sexo, desarrollo puberal, grado de obesidad, presencia de RI, zIMC ni HOMA iniciales, por lo que decidir no participar fue independiente de estos parámetros.

Dada la importancia de la AF como componente de la intervención multidisciplinar en niños y adolescentes con obesidad, consideramos que para fomentar su participación en ediciones futuras se les podría ofrecer asistir a sesiones de prueba. En ellas, la integración con otros niños de sus mismas características y conocer de primera mano el tipo de intervención les podría servir para motivar su participación. Además, poder llevar a cabo este tipo de intervención en instalaciones más cercanas (escuelas, centros de atención primaria o instalaciones deportivas) con personal cualificado, facilitando su acceso podría también favorecer la práctica de AF en estos niños. Las actividades deportivas suelen ser bien aceptadas por los niños con obesidad cuando se realizan en grupos que no incluyen a niños normopeso (Dieris & Reinehr, 2016).

La AFR fue llevada a cabo por dos profesionales del deporte altamente cualificadas de la Facultad de la Actividad Física y el Deporte, de la Universidad de Valencia. Estas monitoras deportivas

planificaron en conjunción con la doctoranda las sesiones y los grupos más proclives a trabajar juntos por edad y afinidades.

La intervención de dos horas semanales de AF durante 16 semanas, conjuntamente con la intervención nutricional de seguimiento mensual, fue suficiente para mejorar la composición corporal y parámetros bioquímicos de los niños con obesidad participantes.

La AFR planteada en esta intervención combinó ejercicios neuromusculares (de fuerza, equilibrio y control postural) con entrenamiento de resistencia planteado mediante circuitos, juegos y otras actividades lúdicas, permitiendo mantener una intensidad moderada-vigorosa durante los 60 minutos que duraba la actividad. Este tipo de estrategia se considera útil para conseguir la adherencia a la AF de los niños con obesidad (Morano et al., 2012; Morano, Rutigliano, Rago, Pettoello-Mantovani, & Campanozzi, 2016).

La intervención supuso reducciones significativas en todos los parámetros antropométricos relacionados con la adiposidad, independientemente del sexo, edad, desarrollo puberal, grado de obesidad y RI de los participantes. En particular, las reducciones de 0,35 puntos en el zIMC y de 2,4-3,8% en el %GC, según la metodología aplicada, son superiores a lo observado por otros autores con actividad de mayor periodicidad y duración que la planteada en este trabajo (Davis et al., 2020; Mayerhofer et al., 2020; Ning et al., 2014).

Un meta-análisis reciente refleja que intervenciones que incluyan AF aeróbica o aeróbica y de resistencia conjuntamente, se asocian con mejoras en la adiposidad en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad (Kelley, Kelley, & Pate, 2019). Incluso, la AF ha sido asociada a reducciones en la grasa visceral, subcutánea e intrahepática (González-Ruiz, Ramírez-Vélez, Correa-Bautista, Peterson, & García-Hermoso, 2017). Como ya se ha mencionado en este trabajo, la distribución de la grasa es un factor clave en el desarrollo de RI por lo que la reducción en el zIMC, %GC e ICT conseguida mediante la intervención es de relevancia clínica para la mejora en las alteraciones cardiometabólicas asociadas a la obesidad y RI.

Esta importancia clínica se ve reflejada en las mejoras en LDL, HOMA, PCR, GGT y GPT en los participantes, a pesar de la corta duración de la intervención.

Similar a este trabajo, otras intervenciones han observado reducciones significativas en HOMA variables entre 0,42 y 4,8 puntos en intervenciones de 3 a 5 meses de duración (Brand et al., 2020; Calcaterra et al., 2013; Mayerhofer et al., 2020; Wong, Sanchez-Gonzalez, Son, Kwak, & Park, 2018). El meta-análisis de Corrêa-Marson et al. (Corrêa Marson, Sudatti Delevatti, Garcia Prado, Netto, & Martins Kruehl, 2016) confirma estos hallazgos y concluye que la AF, sobre todo la aeróbica, es efectiva en la reducción de insulina y HOMA, sin efecto significativo sobre la glucosa en ayunas.

En nuestro trabajo, la reducción en HOMA se correlacionó positivamente con la presencia de RI al inicio, el %GC y el HOMA inicial destacando, nuevamente, la importancia clínica de la intervención en aquellos participantes con mayor adiposidad y peor situación metabólica. No obstante, la reducción en HOMA fue independiente de la reducción en el zIMC y reducción del %GC lo cual está en línea con otros estudios que destacan el efecto positivo de la AF independientemente del efecto sobre el peso corporal y composición corporal (S. Lee et al., 2013; Mayerhofer et al., 2020; Nassis et al., 2005; Shaibi et al., 2006).

La AFR también parece mitigar la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad, al observarse una reducción significativa en la PCR, en línea con estudios previos (Mayerhofer et al., 2020; Wong et al., 2018). No obstante, un meta-análisis reciente de ensayos clínicos (García-Hermoso, Sánchez-López, Escalante, Saavedra, & Martínez-Vizcaíno, 2016) refleja una tendencia a la reducción de PCR mediante las intervenciones por AF, pero sin cambios significativos. Más estudios son necesarios para confirmar estos hallazgos.

En línea con la reducción en la adiposidad abdominal y la reducción en HOMA, la AFR conllevó también una reducción en enzimas hepáticas (GPT y GGT). La asociación entre la reducción en estos parámetros ha sido previamente discutida. No obstante, la AFR parece favorecer aún más este proceso, tal y como confirma un meta-análisis reciente (González-Ruiz et al., 2017).

Con la finalidad de valorar el impacto del programa de AFR se comparó la evolución antropométrica tras 4 meses de intervención entre quienes participaron en el programa y quienes decidieron no hacerlo (tratándose solo con intervención nutricional). Se constató así que los participantes con intervención combinada (nutricional y AFR) consiguieron en 4 meses reducciones superiores en el zIMC e ICT. Por motivos éticos no se obtuvieron datos bioquímicos tras 4 meses de intervención en quienes no participaron en la AFR. No obstante, si los participantes en la AFR consiguieron mayores reducciones en zIMC e ICT cabría esperar que el impacto bioquímico fuera también superior al reducir la adiposidad abdominal.

Por último, se analizó el efecto a largo plazo de la intervención combinada (nutricional y AFR) en los participantes que alcanzaron los 12 meses. Se observó así que la reducción en el zIMC y el resto de parámetros de la composición corporal así como los beneficios metabólicos asociados fueron mantenidos. En nuestro caso, a diferencia de Davis et al. (Davis et al., 2020) no observamos un retroceso en los resultados obtenidos al finalizar la AFR, lo que posiblemente se deba a que los niños continuaron el seguimiento mensual y consejo dietético y al mayor beneficio antropométrico y bioquímico obtenido en nuestra intervención. Consideramos que la intervención combinada (nutricional y AFR) fue beneficiosa para impulsar los cambios antropométricos y bioquímicos de los niños que



participaron. Estos resultados han sido publicados recientemente por nuestro equipo de investigación (Cordellat et al., 2020).

### **Limitaciones del estudio**

Una de las limitaciones del estudio de intervención es la pérdida de pacientes a lo largo de la misma. Aunque se puede considerar que la muestra no es grande, se trata de un estudio multifactorial complejo y además, tiene la ventaja de que los estudios clínicos y antropométricos han sido realizados por el mismo investigador.

Una de las mayores dificultades presentadas en el estudio ha sido aumentar el tamaño muestral del grupo nRI. Esto es debido a que la mayoría de niños con exceso de peso que fueron remitidos a la consulta de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica lo hicieron cuando ya habían fallado las medidas para el control de peso en Atención Primaria y, por lo tanto, son varios los años de progresión del exceso de adiposidad. Además, los participantes que se categorizaron en el grupo nRI eran más pequeños, por lo que probablemente aún no habían desarrollado comorbilidades.

Por último, como ya hemos comentado ampliamente, las encuestas dietéticas del niño con obesidad probablemente no sean fidedignas y no reflejen la dieta habitual, por infravalorar los padres o el propio niño la ingesta por miedo a ser reprobados.



## **VII. CONCLUSIONES**



## VII. CONCLUSIONES

1. El análisis antropométrico de escolares y adolescentes con obesidad engloba grados de obesidad moderado e intenso y asocia alteraciones metabólicas muy significativas como dislipemia, elevación del ácido úrico y alteraciones en el metabolismo de la glucosa (reflejadas en valores elevados de glucosa, insulina, e índice HOMA), comparados con controles.
2. La tensión arterial fue significativamente superior en escolares y adolescentes con obesidad, con una prevalencia de hipertensión dentro de este grupo del 20,3%, alcanzando casi al 50% de los niños cuando se incluían aquellos con tensión arterial elevada, es decir, por encima del percentil 90 para edad, sexo y talla (previamente conocida como pre-hipertensión).
3. En relación a las alteraciones vasculares, los niños con obesidad presentaron mayor rigidez arterial (mayor velocidad de la onda del pulso, módulo elástico y menor índice de aumento) y un ligero aumento en el grosor íntima-media aunque este último no alcanzó la significación. Probablemente, el aumento del grosor íntima-media refleje una alteración estructural que debe ser más tardía que las alteraciones de la elasticidad.
4. Un 63% de los niños con obesidad presentaron resistencia a la insulina, y de ellos, un 9,3% fueron catalogados de síndrome metabólico. A igualdad de índice de masa corporal, la

resistencia a la insulina se asoció de forma significativa con mayor adiposidad central y porcentaje de grasa corporal. Así mismo, se asoció con alteraciones bioquímicas (mayor dislipemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa) y vasculares (tensión arterial superior e incremento de la velocidad de la onda del pulso). Estos hallazgos apoyan la posible influencia de factores genéticos y/o epigenéticos que expliquen la diferente afectación.

5. El análisis de la ingesta de los escolares y adolescentes con obesidad refleja hábitos poco saludables como baja ingesta de fruta, verdura, legumbres y de pescado, y elevada de carnes y derivados, salsas, bollería y refrescos.
6. Los niños con obesidad dedican poco tiempo a realizar actividad física y mucho a actividades sedentarias, lo que conlleva que el gasto energético por actividad física sea deficiente, especialmente en los niños con resistencia a la insulina.
7. Los resultados de la intervención nutricional personalizada a los 6 y 12 meses reflejan mejoras significativas en los parámetros antropométricos, bioquímicos y de tensión arterial de los participantes, siendo más intensa en la primera. Observamos reducciones estadísticamente significativas del índice de masa corporal y del resto de los parámetros antropométricos, excepto de la circunferencia de la cintura. En comparación con otros estudios, la reducción del índice de

masa corporal obtenida en este trabajo se sitúa entre aquellas con reducción media-alta.

8. La mejoría antropométrica tras intervención resultó estadísticamente mayor en varones y en obesidad grave siendo en estos casos significativa la mejora en la composición corporal con reducción del perímetro braquial, pliegues y porcentaje de grasa corporal.
9. La intervención de 12 meses de duración no implicó mejoras significativas en parámetros del perfil lipídico, pero sí en los relacionados con el metabolismo de la glucosa (glucosa en ayunas, HOMA y hemoglobina glicada), inflamación (PCR) y enzimas hepáticas (GPT), especialmente en los afectos de obesidad grave. La reducción del HOMA se consiguió en un 60% de los participantes y se relacionó con mayor z-score del índice de masa corporal y HOMA basales, reflejando el beneficio que supone la intervención en aquellos con mayor grado de obesidad y menor sensibilidad a la insulina.
10. En los niños con obesidad y resistencia a la insulina, la mejoría antropométrica y bioquímica fue significativamente superior respecto a los no resistentes, especialmente los relacionados con la composición corporal y adiposidad abdominal y reducciones significativas en insulina, glucosa, HOMA, hemoglobina glicada, PCR y GPT. Estos resultados son muy alentadores puesto que si la adiposidad central es la que se asocia a la resistencia a la insulina y otras comorbilidades, una

intervención precoz podría detener esta progresión ya que la resistencia a la insulina no parece dificultar el proceso de mejora en niños con obesidad.

11. La intervención combinada nutricional y por actividad física reglada durante 4 meses, produjo mejoría antropométrica, de composición corporal y bioquímica significativamente superior que la conseguida con solo intervención nutricional. Los niños que cumplieron 12 meses mantuvieron la mejoría tras finalizar el programa y continuar con el consejo nutricional. La intervención combinada de instauración precoz probablemente sea el medio más efectivo para detener la obesidad infantil y revertir sus complicaciones antes de alcanzar la edad adulta.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA



- Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., ... Ezzati, M. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, *390*(10113), 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Adamo, K. B., Prince, S. A., Tricco, A. C., Connor-Gorber, S., & Tremblay, M. (2009). A comparison of indirect versus direct measures for assessing physical activity in the pediatric population: A systematic review. *International Journal of Pediatric Obesity*, *4*(1), 2-27. <https://doi.org/10.1080/17477160802315010>
- Adiels, M., Olofsson, S. O., Taskinen, M. R., & Borén, J. (2008). Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *28*(7), 1225-1236. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160192>
- Agencia Española de Consumo Seguridad Alimentaria y Nutrición. (2015). *Evaluación y seguimiento de la estrategia NAOS: conjunto mínimo de indicadores*. Madrid. Recuperado de <http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/indicadores.htm>
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria. (2005). *Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad*. Recuperado de [http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia\\_naos.htm](http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm)
- Aggoun, Y., Farpour-Lambert, N. J., Marchand, L. M., Golay, E., Maggio, A. B. R., & Beghetti, M. (2008). Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *European Heart Journal*, *29*(6), 792-799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm633>
- Aggoun, Y., Szezepanski, I., & Bonnet, D. (2005). Noninvasive

assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatric Research*, 58(2), 173-178. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000170900.35571.CB>

Agostoni, C., Braegger, C., Decsi, T., Kolacek, S., Koletzko, B., Mihatsch, W., ... Van Goudoever, J. (2011). Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: A commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(6), 662-669. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182169253>

Al-Khudairy, L., Loveman, E., Colquitt, J. L., Mead, E., Johnson, R. E., Fraser, H., ... Rees, K. (2017). Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), 10-13. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012691>

Al-Shorman, A., Al-Domi, H., & Al-Atoum, M. (2017). The associations of body composition and anthropometric measures with carotid intima-media thickness in obese and non-obese schoolchildren: A possible predictor for cardiovascular diseases. *Vascular*, 26(3), 285-290. <https://doi.org/10.1177/1708538117735457>

Alías-Hernández, I., Galera-Martínez, R., García-García, E., Muñoz-Vico, F. J., Vázquez-Lopez, M. A., Olvera-Porcel, M. C., & Bonillo-Perales, A. (2018). Insulinaemia and insulin resistance in Caucasian general paediatric population aged 2 to 10 years: associated risk factors. *Pediatric Diabetes*, 19(1), 45-52. <https://doi.org/10.1111/pedi.12533>

Ambrosini, G. L. (2014). Childhood dietary patterns and later obesity: a review of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*, 73(1), 137-146. <https://doi.org/10.1017/s0029665113003765>

Ambrosini, G. L., Johns, D. J., Northstone, K., Emmett, P. M., & Jebb, S. A. (2016). Free sugars and total fat are important characteristics of a dietary pattern associated with adiposity across childhood and adolescence. *The Journal of Nutrition*, 146(4), 778-784. <https://doi.org/10.3945/jn.115.224659>

- American Diabetes Association. (2017). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Suppl. 1), S11-24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>
- Amiel, S. A., Sherwin, R. S., Simonson, D. C., Lauritano, A. A., & Tamborlane, W. V. (1986). Impaired insulin action in puberty. *The New England Journal of Medicine*, 315(4), 215-219. <https://doi.org/10.1056/NEJM198107023050102>
- Arenaza, L., Medrano, M., Oses, M., Huybrechts, I., Díez, I., Henriksson, H., & Labayen, I. (2019). Dietary determinants of hepatic fat content and insulin resistance in overweight/obese children: a cross-sectional analysis of the Prevention of Diabetes in Kids (PREDIKID) study. *British Journal of Nutrition*, 121(10), 1158-1165. <https://doi.org/10.1017/S0007114519000436>
- Arenz, S., Rückerl, R., Koletzko, B., & Von Kries, R. (2004). Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *International Journal of Obesity*, 28, 1247-1256. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802758>
- Asghari, G., Dehghan, P., Mirmiran, P., Yuzbashian, E., Mahdavi, M., Tohidi, M., ... Azizi, F. (2018). Insulin metabolism markers are predictors of subclinical atherosclerosis among overweight and obese children and adolescents. *BMC Pediatrics*, 18, 368. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1347-9>
- Atabek, M. E., Pirgon, O., & Kivrak, A. S. (2007). Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatric Research*, 61(3), 345-249. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e318030d206>
- Badillo-Suárez, P. A., Rodríguez-Cruz, M., & Nieves-Morales, X. (2017). Impact of metabolic hormones secreted in human breast milk on nutritional programming in childhood obesity. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 22(3), 171-191. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9382-y>
- Baker, S., Barlow, S., Cochran, W., Fuchs, G., Klish, W., Krebs, N., ... Udall, J. (2005). Overweight Children and Adolescents: A Clinical

Report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40(5), 533-543. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000161147.16590.12>

Ball, G. D. C., Huang, T. T. K., Gower, B. A., Cruz, M. L., Shaibi, G. Q., Weigensberg, M. J., & Goran, M. I. (2006). Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and  $\beta$ -cell function during puberty. *Journal of Pediatrics*, 148(1), 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.059>

Bammann, K., Gwozdz, W., Lanfer, A., Barba, G., De Henauw, S., Eiben, G., ... Pigeot, I. (2013). Socioeconomic factors and childhood overweight in europe: results from the multi-centre IDEFICS study. *Pediatric Obesity*, 8(1), 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00075.x>

Banks, L., Manlhiot, C., Dobbin, S. W., Gibson, D., Stearne, K., Davies-Shaw, J., ... McCrindle, B. (2012). Physical activity interacts with adiposity in determining cardiometabolic risk in adolescents. *Pediatric Exercise Science*, 24(4), 537-548. <https://doi.org/10.1123/pes.24.4.537>

Bao, W., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (1996). Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 93(1), 54-59. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.1.54>

Barja, S., Arnaiz, P., Domínguez, A., Villarroel, L., Cassis, B., Castillo, O., ... Mardones, F. (2011). Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Revista Médica de Chile*, 139(11), 1435-1443. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011001100007>

Barker, D. J. P. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311(6998), 171. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.171>

Barker, D. J. P., Eriksson, J. G., Forsén, T., & Osmond, C. (2002). Fetal origins of adult disease: strength of the effects and biological bias. *International Journal of Epidemiology*, 31(6), 1235-1239.

<https://doi.org/10.1093/ije/31.6.1235>

- Bayoumi, N. S., Helzner, E., Afable, A., Joseph, M. A., & Dhuper, S. (2019). A real-world evaluation of a tertiary care childhood obesity intervention to reduce metabolic risk in a hard-to-reach urban population. *BMC Pediatrics*, *19*, 378. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1763-5>
- Bekdas, M., Kaya, E., Dagistan, E., Goksugur, S. B., Demircioglu, F., Erkocoglu, M., & Dilek, M. (2016). The association of obesity and obesity-related conditions with carotid extra-medial thickness in children and adolescents. *Pediatric obesity*, *11*(6), 521-527. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12096>
- Bel-Serrat, S., Julián-Almárcegui, C., González-Gross, M., Mouratidou, T., Börnhorst, C., Grammatikaki, E., ... Huybrechts, I. (2016). Correlates of dietary energy misreporting among European adolescents: The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study. *British Journal of Nutrition*, *115*(8), 1439-1452. <https://doi.org/10.1017/S0007114516000283>
- Bervoets, L., Vankerckhoven, V., Vael, C., Desager, K. N., Goossens, H., Van Hoorenbeeck, K., ... Kortleven, I. (2013). Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathogens*, *5*(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-10>
- Betts, J. A., Chowdhury, E. A., Gonzalez, J. T., Richardson, J. D., Tsintzas, K., & Thompson, D. (2016). Is breakfast the most important meal of the day? *Proceedings of the Nutrition Society*, *75*(4), 464-474. <https://doi.org/10.1016/j.ijgfs.2017.01.003>
- Biddle, S. J. H., García Bengoechea, E., & Wiesner, G. (2017). Sedentary behaviour and adiposity in youth: a systematic review of reviews and analysis of causality. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *14*(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0497-8>
- Birch, L., Perry, R., Hunt, L. P., Matson, R., Chong, A., Beynon, R., & Shield, J. P. H. (2019). What change in body mass index is

associated with improvement in percentage body fat in childhood obesity? A meta-regression. *BMJ Open*, 9, e028231. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028231>

- Blondin, S. A., Anzman-Frasca, S., Djang, H. C., & Economos, C. D. (2016). Breakfast consumption and adiposity among children and adolescents: an updated review of the literature. *Pediatric Obesity*, 11(5), 333-348. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12082>
- Bock, D. E., Robinson, T., Seabrook, J. A., Rombeek, M., Norozi, K., Filler, G., ... Clarkson, C. L. (2014). The Health Initiative Program for Kids (HIP Kids): effects of a 1-year multidisciplinary lifestyle intervention on adiposity and quality of life in obese children and adolescents - a longitudinal pilot intervention study. *BMC Pediatrics*, 14, 296. <https://doi.org/10.1186/s12887-014-0296-1>
- Börnhorst, C., Huybrechts, I., Ahrens, W., Eiben, G., Michels, N., Pala, V., ... Pigeot, I. (2013). Prevalence and determinants of misreporting among European children in proxy-reported 24 h dietary recalls. *British Journal of Nutrition*, 109(7), 1257-1265. <https://doi.org/10.1017/s0007114512003194>
- Börnhorst, C., Wijnhoven, T. M. A., Kunešová, M., Yngve, A., Rito, A. I., Lissner, L., ... Breda, J. (2015). WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: associations between sleep duration, screen time and food consumption frequencies. *BMC Public Health*, 15, 442. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1793-3>
- Brand, C., De Lucena Martins, C. M., Batista Lemes, V., Félix Pessoa, M. L., Fernandes Dias, A., Lusa Cadore, E., ... Reis Gaya, A. (2020). Effects and prevalence of responders after a multicomponent intervention on cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight/obesity: Action for health study. *Journal of Sports Sciences*, 38(6), 682-691. <https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1725384>
- Brar, P. C. (2016). Vascular phenotype of obese adolescents with prediabetes and/or type 2 diabetes (T2DM): review of the current literature. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 10(4), 250-256.



<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.06.012>

- Brar, P. C., Patel, P., & Katz, S. (2017). The relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction in obese adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 30(6), 635-642. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0404>
- Bray, G. A., Nielsen, S. J., & Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 537-544. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.537>
- Bremer, A. A., Mietus-Snyder, M., & Lustig, R. H. (2012). Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*, 129(3), 557-570. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2912>
- Browning, L. M., Hsieh, S. D., & Ashwell, M. (2010). A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 05 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*, 23(2), 247-269. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000144>
- Burns, S. F., Lee, S. J., & Arslanian, S. A. (2012). Surrogate lipid markers for small dense low-density lipoprotein particles in overweight youth. *Journal of Pediatrics*, 161(6), 991-996. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.013>
- Butte, N. F., Ekelund, U., & Westerterp, K. R. (2012). Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(SUPPL. 1), 5-12. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182399c0e>
- Calcaterra, V., Larizza, D., Codrons, E., De Silvestri, A., Brambilla, P., Abela, S., ... Vandoni, M. (2013). Improved metabolic and cardiorespiratory fitness during a recreational training program in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 26(3-4), 271-276. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0157>
- Caprio, S., Bronson, M., Sherwin, R. S., Rife, F., & Tamborlane, W. V.

- (1996). Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children. *Diabetologia*, 39, 1489-1497. <https://doi.org/10.1007/s001250050603>
- Caranti, D. A., De Mello, M. T., Prado, W. L., Tock, L., Siqueira, K. O., De Piano, A., ... Dâmaso, A. R. (2007). Short- and long-term beneficial effects of a multidisciplinary therapy for the control of metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental*, 56(9), 1293-1300. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.05.004>
- Carrascosa-Lezcano, A., Fernández-García, J. M., Fernández-Ramos, C., Ferrández-Longás, A., López-Siguero, J. P., Sánchez-González, E., ... Grupo Colaborador Español. (2008). Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *Anales de Pediatría*, 68(6), 552-569. <https://doi.org/10.1157/13123287>
- Caserta, C. A., Pendino, G. M., Alicante, S., Amante, A., Amato, F., Fiorillo, M., ... Mele, A. (2010). Body mass index, cardiovascular risk factors, and carotid intima-media thickness in a pediatric population in Southern Italy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(2), 216-220. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d4c21d>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2000). CDC Growth Charts. Recuperado 18 de junio de 2019, de [https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm)
- Chen, X., Beydoun, M. A., & Wang, Y. (2008). Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity*, 16, 265-274. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.63>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000).

Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal*, 320(7244), 1240-1243. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>

Cole, T. J., & Lobstein, T. (2012). Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity*, 7(4), 284-294. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>

Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana. (2012). *Encuesta de salud de la Comunitat Valenciana*. Valencia.

Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., & Dietz, W. H. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition examination survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 157(8), 821-827. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.8.821>

Cordellat, A., Padilla, B., Grattarola, P., García-Lucerga, C., Crehuá-Gaudiza, E., Núñez, F., ... Blasco-Lafarga, C. (2020). Multicomponent exercise training combined with nutritional counselling improves physical function, biochemical and anthropometric profiles in obese children: a pilot study. *Nutrients*, 12(9), 2723. <https://doi.org/10.3390/nu12092723>

Corrêa Marson, E., Sudatti Delevatti, R., Garcia Prado, A. K., Netto, N., & Martins Kruehl, L. F. (2016). Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Preventive Medicine*, 93, 211-218. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.10.020>

Correia-Costa, A., Correia-Costa, L., Caldas-Alfonso, A., Schaefer, F., Guerra, A., Moura, C., ... Azevedo, A. (2016). Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity in prepubertal children. *International Journal of Cardiology*, 218, 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.060>

- Cote, A. T., Harris, K. C., Panagiotopoulos, C., Sandor, G. G. S., & Devlin, A. M. (2013). Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(15), 1309-1319. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042>
- Cote, A. T., Phillips, A. A., Harris, K. C., Sandor, G. G. S., Panagiotopoulos, C., & Devlin, A. M. (2015). Obesity and arterial stiffness in children: Systematic review and meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *35*(4), 1038-1044. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.305062>
- Cruz, M. L., Bergman, R. N., & Goran, M. I. (2002). Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *25*(9), 1631-1636. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.25.9.1631>
- D'Adamo, E., Cali, A. M. G., Weiss, R., Santoro, N., Pierpont, B., Northrup, V., & Caprio, S. (2010). Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*, *33*(8), 1817-1822. <https://doi.org/10.2337/dc10-0284>
- Dabas, A., Thomas, T., Gahlot, M., Gupta, N., Devasenathipathy, K., & Khadgawat, R. (2017). Carotid intima-medial thickness and glucose homeostasis in indian obese children and adolescents. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *21*(6), 859-863. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_112\\_17](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_112_17)
- Dalla Valle, M., Laatikainen, T., Potinkara, H., Nykänen, P., & Jääskeläinen, J. (2018). Girls and boys have a different cardiometabolic response to obesity treatment. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 579. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00579>
- Dalmau-Serra, J., Alonso-Franch, M., Gómez-López, L., Martínez-Costa, C., & Sierra-Salinas, C. (2007). Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II: diagnóstico, comorbilidades y tratamiento. *Anales de Pediatría*, *66*(3), 294-304. <https://doi.org/10.1157/13099693>

- Dangardt, F., Osika, W., Volkmann, R., Gan, L.-M., & Friberg, P. (2008). Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 28(5), 287-293. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2008.00806.x>
- Danielsen, Y. S., Nordhus, I. H., Júlíusson, P. B., Mæhle, M., & Pallesen, S. (2013). Effect of a family-based cognitive behavioural intervention on body mass index, self-esteem and symptoms of depression in children with obesity (aged 7 — 13): a randomised waiting list controlled trial. *Obesity Research & Clinical Practice*, 7(2), e116-e128. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.06.003>
- Davis, C. L., Litwin, S. E., Pollock, N. K., Waller, J. L., Zhu, H., Dong, Y., ... Bassali, R. (2020). Exercise effects on arterial stiffness and heart health in children with excess weight: The SMART RCT. *International Journal of Obesity*, 44, 1152-1163. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0482-1>
- de Giorgis, T., Marcovecchio, M. L., Giannini, C., & Chiavaroli, V. (2016). Blood pressure from childhood to adolescence in obese youths in relation to insulin resistance and asymmetric dimethylarginine. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39, 169-176. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0351-2>
- De Groot, C. J., Van Den Berg, A., Ballieux, B. E. P. B., Kroon, H. M., Rings, E. H. H. M., Wit, J. M., & Van Den Akker, E. L. T. (2017). Determinants of advanced bone age in childhood obesity. *Hormone Research in Paediatrics*, 87(4), 254-263. <https://doi.org/10.1159/000467393>
- de Lima Sanches, P., De Mello, M. T., Elias, N., Helfeststein Fonseca, A. F., De Piano, A., Carnier, J., ... Dâmaso, A. R. (2011). Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertension research*, 34(2), 232-238. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.225>
- de Lima Sanches, P., De Mello, M. T., Helfeststein Fonseca, A. F., Elias, N., De Piano, A., Carnier, J., ... Dâmaso, A. (2012). Insulin

resistance can impair reduction on carotid intima-media thickness in obese adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 99(4), 892-898. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000077>

de Onis, M., Blössner, M., & Borghi, E. (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), 1257-1264. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29786.1>

de Onis, M., Martínez-Costa, C., Núñez, F., Nguefack-Tsague, G., Montal, A., & Brines, J. (2013). Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Public Health Nutrition*, 16(4), 625-630. <https://doi.org/10.1017/S1368980012004776>

De Onís, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 660-667. <https://doi.org/10.2471/BLT>

de Ridder, C. M., de Boer, R. W., Seidell, J. C., Nieuwenhoff, C. M., Jensen, J. A., Bakker, C. J., ... Erich, W. B. (1992). Body fat distribution in pubertal girls quantified by magnetic resonance imaging. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 16(6), 443-449.

Denzer, C., Weibel, A., Muche, R., Karges, B., Sorgo, W., & Wabitsch, M. (2007). Pubertal development in obese children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1509-1519. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803691>

Dhaliwal, J., Nosworthy, N. M. I., Holt, N. L., Zwaigenbaum, L., Avis, J. L. S., Rasquinha, A., & Ball, G. D. C. (2014). Attrition and the management of pediatric obesity: an integrative review. *Childhood*, 10(6), 461-473. <https://doi.org/10.1089/chi.2014.0060>

Dieris, B., & Reinehr, T. (2016). Treatment programs in overweight and

- obese children: How to achieve lifestyle changes? *Obesity Medicine*, 3, 10-16.  
<https://doi.org/10.1016/j.obmed.2016.07.001>
- Dos Santos Pereira Indiani, C. M., Ferreira Rizzardi, K., Midori Castelo, P., Caldas Ferraz, L. F., Darrieux, M., & Manzano Parisotto, T. (2018). Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: a systematic review. *Childhood Obesity*, 14(8), 501-509. <https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468), 1415-1428.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67780-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67780-X)
- Ekelund, U., Aman, J., Yngve, A., Renman, C., Westerterp, K., & Sjöström, M. (2002). Physical activity but not energy expenditure is reduced in obese adolescents: a case-control study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76(5), 935-941.  
<https://doi.org/10.1097/00005768-200205001-01498>
- Ekelund, U., Luan, J., Sherar, L. B., Esliger, D. W., Griew, P., & Cooper, A. (2012). Association of moderate to vigorous physical activity and sedentary time with cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *JAMA*, 307(7), 704-712.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.156.Association>
- Elkiran, O., Yilmaz, E., Koc, M., Kamanli, A., Ustundag, B., & Ilhan, N. (2013). The association between intima media thickness, central obesity and diastolic blood pressure in obese and overweight children: a cross-sectional school-based study. *International Journal of Cardiology*, 165(3), 528-532.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.080>
- Ellery, C. V. L., Weiler, H. A., & Hazell, T. J. (2014). Physical activity assessment tools for use in overweight and obese children. *International Journal of Obesity*, 38, 1-10.  
<https://doi.org/10.1038/ijo.2013.125>
- Ells, L. J., Mead, E., Atkinson, G., Corpeleijn, E., Roberts, K., Viner, R., ... Richter, B. (2015). Surgery for the treatment of obesity in children

and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Jun 24(6), CD011740. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011740>

Ells, L. J., Rees, K., Brown, T., Mead, E., Al-Khudairy, L., Azevedo, L., ... Demaio, A. (2018). Interventions for treating children and adolescents with overweight and obesity: an overview of Cochrane reviews. *International Journal of Obesity*, 42(11), 1823-1833. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0230-y>

Elmenhorst, J., Weberruss, H., Mayr, M., Pfister, K., & Oberhoffer, R. (2019). Comparison of two measurement devices for pulse wave velocity in children: which tool is useful to detect vascular alterations caused by overweight? *Frontiers in Pediatrics*, 7, 334. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00334>

Fatima, Y., Doi, S. A. R., & Mamun, A. A. (2016). Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obesity Reviews*, 17(11), 1154-1166. <https://doi.org/10.1111/obr.12444>

Feliu Rovira, A., París Miró, N., Zaragoza Jordana, M., Ferré Pallàs, N., Chiné Segura, M., Sabench Pereferer, F., & Escribano Subias, J. (2013). Eficacia clínica y metabólica de una nueva terapia motivacional (OBEMAT) para el tratamiento de la obesidad en la adolescencia. *Anales de Pediatría*, 78(3), 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.06.006>

Felső, R., Lohner, S., Hollódy, K., Erhardt, É., & Molnár, D. (2017). Relationship between sleep duration and childhood obesity: systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(9), 751-761. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.07.008>

Ferrannini, E., Natali, A., Bell, P., Cavallo-Perin, P., Lalic, N., & Mingrone, G. (1997). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(5), 1166-1173. <https://doi.org/10.1172/JCI119628>

Ferreira De Moraes, A. C., Fernández-Alvira, J. M., Barbosa Carvalho, H., Meirhaeghe, A., Dallongeville, J., Kafatos, A., ... Moreno, L. A. (2014). Physical activity modifies the associations between



- genetic variants and blood pressure in European adolescents. *Journal of Pediatrics*, 165(5), 1046-1049. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.007>
- Flynn, J. (2013). The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatric Nephrology*, 28(7), 1059-1066. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2344-0>
- Flynn, J., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., Blowey, D., Carroll, A. E., Daniels, S. R., ... Urbina, E. M. (2017). Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 140(3), e20171904. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10050>
- Fonvig, C. E., Chabanova, E., Ohrt, J. D., Nielsen, L. A., Pedersen, O., Hansen, T., ... Holm, J.-C. (2015). Multidisciplinary care of obese children and adolescents for one year reduces ectopic fat content in liver and skeletal muscle. *BMC Pediatrics*, 15, 196. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0513-6>
- Ford, A. L., Hunt, L. P., Cooper, A., & Shield, J. P. H. (2010). What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? *Archives of Disease in Childhood*, 95(4), 256-261. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.165340>
- Freedman, D. S., Horlick, M., & Berenson, G. S. (2013). A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1417-1424. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.065961.1>
- Freedman, D. S., Khan, L. K., Serdula, M. K., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2005). The relation of childhood BMI to adult adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 115(1), 22-27. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0220>
- Friedemann, C., Heneghan, C., Mahtani, K., Thompson, M., Perera, R., & Ward, A. M. (2012). Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic

review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 345(7876), e4759. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4759>

Friend, A., Craig, L., & Turner, S. (2013). The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 11(2), 71-80. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0122>

Frisancho, A. R. (1990). *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*.

Galera-Martínez, R., García-García, E., Vázquez-López, M. Á., Ortiz-Pérez, M., Ruiz-Sánchez, M., Martín-González, M., ... Bonillo-Perales, A. (2015). Prevalence of metabolic syndrome among adolescents in a city in the Mediterranean area: comparison of two definitions. *Nutrición Hospitalaria*, 32(2), 627-633. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.2.9278>

García-Hermoso, A., Ramírez-Vélez, R., & Saavedra, J. M. (2019). Exercise, health outcomes, and paediatric obesity: a systematic review of meta-analyses. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 22(1), 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.07.006>

García-Hermoso, A., Sánchez-López, M., Escalante, Y., Saavedra, J. M., & Martínez-Vizcaíno, V. (2016). Exercise-based interventions and C-reactive protein in overweight and obese youths: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Research*, 79(4), 522-527. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.274>

García Cuartero, B., García Lacalle, C., Jiménez Lobo, C., González Vergaz, A., Calvo Rey, C., Alcázar Villar, M. J., & Díaz Martínez, E. (2007). Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *Anales de Pediatría*, 66(5), 481-490. <https://doi.org/10.1157/13102513>

Genoni, G., Menegon, V., Secco, G. G., Sonzini, M., Martelli, M., Castagno, M., ... Prodam, F. (2017). Insulin resistance, serum uric acid and metabolic syndrome are linked to cardiovascular dysfunction in pediatric obesity. *International Journal of Cardiology*, 249, 366-371.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.031>

- Giannini, C., Santoro, N., Caprio, S., Kim, G., Lartaud, D., Shaw, M., ... Weiss, R. (2011). The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*, *34*(8), 1869-1874. <https://doi.org/10.2337/dc10-2234>
- Gil-Campos, M., Aguilera, C. M., Cañete, R., & Gil, A. (2009). Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutrición Hospitalaria*, *24*(5), 613-619. <https://doi.org/10.3305/nh.2009.24.5.4491>
- Gohil, A., & Hannon, T. S. (2018). Poor sleep and obesity: concurrent epidemics in adolescent youth. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 364. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00364>
- González-Ruiz, K., Ramírez-Vélez, R., Correa-Bautista, J. E., Peterson, M. D., & García-Hermoso, A. (2017). The effects of exercise on abdominal fat and liver enzymes in pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *Childhood Obesity*, *13*(4), 272-282. <https://doi.org/10.1089/chi.2017.0027>
- Gooty, V. D., Sinaiko, A. R., Ryder, J. R., Dengel, D. R., Jacobs, D. R., & Steinberger, J. (2018). Association between carotid intima media thickness, age, and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *16*(3), 122-126. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0149>
- Gow, M. L., Baur, L. A., Ho, M., Chisholm, K., Noakes, M., Cowell, C. T., & Garnett, S. P. (2016). Can early weight loss, eating behaviors and socioeconomic factors predict successful weight loss at 12- and 24-months in adolescents with obesity and insulin resistance participating in a randomised controlled trial? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *13*, 43. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0367-9>
- Gow, M. L., Ho, M., Burrows, T. L., Baur, L. A., Stewart, L., Hutchesson, M. J., ... Garnett, S. P. (2014). Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight

and obese children and adolescents: A systematic review. *Nutrition Reviews*, 72(7), 453-470. <https://doi.org/10.1111/nure.12111>

Gow, M. L., Ho, M., Lister, N. B., & Garnett, S. P. (2018). Dietary interventions in the treatment of paediatric obesity. En M. S. Freemark (Ed.), *Pediatric Obesity. Contemporary Endocrinology*. Humana Press, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-68192-4\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-68192-4_16)

Grattarola, P. (2015). *Evaluación de factores de riesgo cardiovascular en escolares y adolescentes con sobrepeso u obesidad*. Universitat de València.

Gross, A. C., Kaizer, A. M., Kelly, A. S., Rudser, K. D., Ryder, J. R., Borzutzky, C. R., ... Fox, C. K. (2019). Long and short of it: early response predicts longer-term outcomes in pediatric weight management. *Obesity*, 27(2), 272-279. <https://doi.org/10.1002/oby.22367>

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil*. Cataluña.

Gugliucci, A., Lustig, R. H., Caccavello, R., Erkin-Cakmak, A., Noworolski, S. M., Tai, V. W., ... Schwarz, J. M. (2016). Short-term isocaloric fructose restriction lowers apoC-III levels and yields less atherogenic lipoprotein profiles in children with obesity and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 253, 171-177. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.048>

Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M., & Bull, F. C. (2020). Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1-6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(1), 23-25. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)

Hannon, T. S., Rao, G., & Arslanian, S. A. (2005). Childhood obesity and type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*, 116(2), 473-480.

<https://doi.org/10.1542/peds.2004-2536>

- Heil, D. P., Brage, S., & Rothney, M. P. (2012). Modeling Physical Activity Outcomes from Wearable Monitors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(1S), S50-S60. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182399dcc>
- Hirschler, V., Maccallini, G., Karam, C., Gonzalez, C., & Aranda, C. (2009). Are girls more insulin-resistant than boys? *Clinical Biochemistry*, 42(10-11), 1051-1056. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.03.002>
- Hjorth, M. F., Chaput, J. P., Ritz, C., Dalskov, S. M., Andersen, R., Astrup, A., ... Sjödin, A. (2014). Fatness predicts decreased physical activity and increased sedentary time, but not vice versa: support from a longitudinal study in 8- to 11-year-old children. *International Journal of Obesity*, 38(7), 959-965. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.229>
- Ho, M., Garnett, S. P., Baur, L., Burrows, T., Stewart, L., Neve, M., & Collins, C. (2012). Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*, 130(6), e1647-e1671. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1176>
- Hoelscher, D. M., Kirk, S., Ritchie, L., & Cunningham-Sabo, L. (2013). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(10), 1375-1394. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.08.004>
- Hsu, Y., Belcher, B. R., Ventura, E. E., Byrd-Williams, C. E., Weigensberg, M. J., Davis, J. N., ... Spruijt-Metz, D. (2011). Physical activity, sedentary behavior, and the metabolic syndrome in minority youth. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(12), 2307-2313. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318222020f>
- Hudson, L. D., Kinra, S., Wong, I. C. K., & Viner, R. M. (2017). Arterial stiffening, insulin resistance and acanthosis nigricans in a community sample of adolescents with obesity. *International Journal of Obesity*, 41(9), 1454-1456.

<https://doi.org/10.1038/ijo.2017.105>

- Hudson, L. D., Rapala, A., Khan, T., Williams, B., & Viner, R. M. (2015). Evidence for contemporary arterial stiffening in obese children and adolescents using pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, *241*(2), 376-386. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.014>
- Hvidt, K. N., Olsen, M. H., Ibsen, H., & Holm, J.-C. (2015). Weight reduction and aortic stiffness in obese children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*, *29*(9), 535-540. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.127>
- Ianuzzi, A., Licenziati, M. R., Acampora, C., Salvatore, V., Auriemma, L., Romano, M. L., ... Trevisan, M. (2004). Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*, *27*(10), 2506-2508. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2506>
- Jeffery, S. C., Hosking, J., Jeffery, A. N., Murphy, M. J., Voss, L. D., Wilkin, T. J., & Pinkney, J. (2018). Insulin resistance is higher in prepubertal girls but switches to become higher in boys at age 16: a cohort study (EarlyBird 57). *Pediatric Diabetes*, *19*(2), 223-230. <https://doi.org/10.1111/pedi.12571>
- Jin, Y., Chen, Y., Tang, Q., Xue, M., Li, W., & Jiang, J. (2013). Evaluation of carotid artery stiffness in obese children using ultrasound radiofrequency data technology. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *32*, 105-113. <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.1.105>
- Johnson, L. W., & Weinstock, R. S. (2008). The metabolic syndrome: definitions, controversies and clinical utility. En P. S. Zeitler & K. J. Nadeau (Eds.), *Insulin Resistance. Contemporary Endocrinology*. Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-192-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-192-5_1)
- Jounala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., ... Raitakari, O. T. (2011). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *The New England Journal of Medicine*, *365*, 1876-1885. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010112>

- Kaar, J. L., Simon, S. L., Schmiege, S. J., Nadeau, K. J., & Kelsey, M. M. (2017). Adolescent's health behaviors and risk for insulin resistance: a review of the literature. *Current Diabetes Reports*, 17, 49. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0881-4>
- Kavey, R. E. W. (2015). Combined dyslipidemia in childhood. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(5 Suppl), S41-S56. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.06.008>
- Keller, A., & Bucher Della Torre, S. (2015). Sugar-sweetened beverages and obesity among children and adolescents: a review of systematic literature reviews. *Childhood Obesity*, 11(4), 338-346. <https://doi.org/10.1089/chi.2014.0117>
- Kelley, G. A., Kelley, K. S., & Pate, R. R. (2019). Exercise and adiposity in overweight and obese children and adolescents: a systematic review with network meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 9, e031220. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031220>
- Kelly, L. A., Lane, C. J., Weigensberg, M. J., Toledo-Corral, C. M., & Goran, M. I. (2011). Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response, and  $\beta$ -cell function in overweight Latino youth. *Journal of Pediatrics*, 158(3), 442-446. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.08.046>
- Keskin, M., Kurtoglu, S., Kendirci, M., Atabek, M. E., & Yazici, C. (2005). Homeostasis model mssessment 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*, 115(4), e500-e503. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1921>
- Kilpeläinen, T. O., Qi, L., Brage, S., Sharp, S. J., Sonestedt, E., Demerath, E., ... Loos, R. J. F. (2011). Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Medicine*, 8(11), e1001116. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001116>
- Klein, K. O., Newfield, R. S., & Hassink, S. G. (2016). Bone maturation

along the spectrum from normal weight to obesity: a complex interplay of sex, growth factors and weight gain. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(3), 311-318. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0234>

Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>

Knop, C., Singer, V., Uysal, Y., Schaefer, A., Wolters, B., & Reinehr, T. (2013). Extremely obese children respond better than extremely obese adolescents to lifestyle interventions. *Pediatric Obesity*, 10(1), 7-14. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00212.x>

Kolsgaard, M. L. P., Joner, G., Brunborg, C., Anderssen, S. A., Tonstad, S., & Andersen, L. F. (2011). Reduction in BMI z-score and improvement in cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. The Oslo Adiposity Intervention Study - a hospital/public health nurse combined treatment. *BMC Pediatrics*, 11, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-47>

Kondaki, K., Grammatikaki, E., Jiménez-Pavón, D., De Henauw, S., González-Gross, M., Sjöstrom, M., ... Manios, Y. (2012). Daily sugar-sweetened beverage consumption and insulin resistance in European adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutrition*, 16(3), 479-486. <https://doi.org/10.1017/S1368980012002613>

Kondaki, K., Grammatikaki, E., Pavón, D. J., Manios, Y., González-Gross, M., Sjöstrom, M., ... De Henauw, S. (2011). Comparison of several anthropometric indices with insulin resistance proxy measures among European adolescents: The Helena Study. *European Journal of Pediatrics*, 170(6), 731-739. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1322-4>

Koopman, L. P., Mccrindle, B. W., Slorach, C., Chahal, N., Hui, W., Sarkola, T., ... Mertens, L. (2012). Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 25(4), 401-410. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.12.018>



- Kumar, S., & Kelly, A. S. (2017). Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(2), 251-265. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
- Kurtoglu, S., Hatipoglu, N., Mazicioglu, M., Kendirci, M., Keskin, M., & Kondolot, M. (2010). Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2(3), 100-106. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i3.100>
- Kwon, S., Burns, T. L., Levy, S. M., & Janz, K. F. (2013). Which contributes more to childhood adiposity-high levels of sedentarism or low levels of moderate-through-vigorous physical activity? The Iowa Bone Development Study. *Journal of Pediatrics*, 162(6), 1169-1174. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.071>
- Landgraf, K., Rockstroh, D., Wagner, I. V, Weise, S., Tauscher, R., Schwartze, J. T., ... Körner, A. (2015). Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes*, 64(April), 1249-1261. <https://doi.org/10.2337/db14-0744>
- Lee, C. Y., Ledoux, T. A., Johnston, C. A., Ayala, G. X., & O'Connor, D. P. (2019). Association of parental body mass index (BMI) with child's health behaviors and child's BMI depend on child's age. *BMC Obesity*, 6, 11. <https://doi.org/10.1186/s40608-019-0232-x>
- Lee, H. S., Shim, Y. S., Jeong, H. R., Kwon, E. B., & Hwang, J. S. (2015). The association between bone age advancement and insulin resistance in prepubertal obese children. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 123(10), 604-607. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559795>
- Lee, J. M., Okumura, M. J., Davis, M. M., Herman, W. H., & Gurney, J. G. (2006). Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. *Diabetes Care*, 29(11), 2427-2432.

<https://doi.org/10.2337/dc06-0709>

- Lee, S., Deldin, A. R., White, D., Kim, Y., Libman, I., Rivera-Vega, M., ... Arslanian, S. (2013). Aerobic exercise but not resistance exercise reduces intrahepatic lipid content and visceral fat and improves insulin sensitivity in obese adolescent girls: a randomized controlled trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *305*, E1222-E1229. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00285.2013>
- Levy-Marchal, C., Arslanian, S., Cutfield, W., Sinaiko, A., Druet, C., Marcovecchio, M. L., ... Yajnik, C. (2010). Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(12), 5189-5198. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
- Liang, J., Fu, J., Jiang, Y., Dong, G., Wang, X., & Wu, W. (2015). Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatrics*, *15*, 138. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0456-y>
- Lin, Y., Huybrechts, I., Vereecken, C., Mouratidou, T., Valtueña, J., Kersting, M., ... De Henauw, S. (2015). Dietary fiber intake and its association with indicators of adiposity and serum biomarkers in European adolescents: the HELENA study. *European Journal of Nutrition*, *54*(5), 771-782. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0756-2>
- Lin, Y., Mouratidou, T., Vereecken, C., Kersting, M., Bolca, S., De Moraes, A. C. F., ... HELENA Study Group. (2015). Dietary animal and plant protein intakes and their associations with obesity and cardio-metabolic indicators in European adolescents: The HELENA cross-sectional study. *Nutrition Journal*, *14*, 1-11. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-10>
- Lo, K., Wong, M., Khalechelvam, P., & Tam, W. (2016). Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obesity*

*Reviews*, 17(12), 1258-1275. <https://doi.org/10.1111/obr.12456>

- Lobstein, T., Baur, L., & Uauy, R. (2004). Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*, 5(Suppl 1), 4-85. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x>
- Lobstein, T., & Jackson-Leach, R. (2016). Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatric Obesity*, 11(5), 321-325. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12185>
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., ... Econs, M. J. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197-206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
- López-Capapé, M., Alonso, M., Colino, E., Mustieles, C., Corbatón, J., & Barrio, R. (2006). Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *European Journal of Endocrinology*, 155(2), 313-319. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02206>
- López-Sobaler, A. M., Aparicio, A., Rubio, J., Marcos, V., Sanchidrián, R., Santos, S., ... Ortega, R. M. (2019). Adequacy of usual macronutrient intake and macronutrient distribution in children and adolescents in Spain: a national dietary survey on the child and adolescent population, ENALIA 2013 – 2014. *European Journal of Nutrition*, 58(2), 705-719. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1676-3>
- Luger, M., Lafontan, M., Bes-Rastrollo, M., Winzer, E., Yumuk, V., & Farpour-Lambert, N. (2017). Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review from 2013 to 2015 and a comparison with previous studies. *Obesity Facts*, 10(6), 674-693. <https://doi.org/10.1159/000484566>
- Lurbe, E., Torro, I., Garcia-Vicent, C., Alvarez, J., Fernández-Fornoso, J. A., & Redon, J. (2012). Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension*, 60, 550-555. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194746>

- Maffeis, C., & Morandi, A. (2018). Body composition and insulin resistance in children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(9), 1239-1245. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0239-2>
- Manco, M., Nobili, V., Alisi, A., Panera, N., & Handberg, A. (2017). Arterial stiffness, thickness and association to suitable novel markers of risk at the origin of cardiovascular disease in obese children. *International Journal of Medical Sciences*, 14(8), 711-720. <https://doi.org/10.7150/ijms.20126>
- Mangge, H., Zelzer, S., Puerstner, P., Schnedl, W. J., Reeves, G., Postolache, T. T., & Weghuber, D. (2013). Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity*, 21(1), 71-77. <https://doi.org/10.1002/oby.20061>
- Mansego, M. L., García-Lacarte, M., Milagro, F. I., Marti, A., & Martínez, J. A. (2017). DNA methylation of miRNA coding sequences putatively associated with childhood obesity. *Pediatric Obesity*, 12(1), 19-27. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12101>
- Marcovecchio, M. L., Patricelli, L., Zito, M., Capanna, R., Ciampani, M., Chiarelli, F., & Mohn, A. (2006). Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. *Journal of Hypertension*, 24(12), 2431-2436. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328010918b>
- Marshall, S. J., Biddle, S. J. H., Gorely, T., Cameron, N., & Murdey, I. (2004). Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 28(10), 1238-1246. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802706>
- Marshall, W. A., & Tanner, J. M. (1969). Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Institute of Child Health, University of London*, 44(235), 291. <https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291>
- Marshall, W. A., & Tanner, J. M. (1970). Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*, 45(239), 13-23. <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>

- Martínez-Costa, C. (2010). Valoración nutricional. En F. Argüelles-Martín, M. D. García-Novo, P. Pavón-Relinchón, E. Román-Riechmann, G. Silva-García, & A. Sojo-Aguirre (Eds.), *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la SEGHN* (p. 631). Ergón.
- Martínez-Costa, C., Núñez-Gómez, F., Montal-Navarro, M. Á., Khodayar-Pardo, P., & Brines-Solanes, J. (2011). Alteraciones vasculares en niños obesos con y sin resistencia a la insulina. *Revista Española de Pediatría*, *67*(Supl. 1), 20.
- Martínez-Costa, C., Núñez, F., Montal, A., & Brines, J. (2014). Relationship between childhood obesity cut-offs and metabolic and vascular comorbidities: comparative analysis of three growth standards. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *27*(SUPPL2), 75-83. <https://doi.org/10.1111/jhn.12140>
- Martos-Moreno, G. A., Serra-Juhé, C., Pérez-Jurado, L. A., & Argente, J. (2017). Aspectos genéticos de la obesidad. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, *8*(Suppl), 21-32.
- Martos-Moreno, G., Martínez-Villanueva, J., González-Leal, R., Chowen, J. A., & Argente, J. (2019). Sex, puberty, and ethnicity have a strong influence on growth and metabolic comorbidities in children and adolescents with obesity: Report on 1300 patients (the Madrid Cohort). *Pediatric Obesity*, *14*, e12565. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12565>
- Mastrangelo, A., Martos-Moreno, G., García, A., Barrios, V., Rupérez, F. J., Chowen, J. A., ... Argente, J. (2016). Insulin resistance in prepubertal obese children correlates with sex-dependent early onset metabolomic alterations. *International Journal of Obesity*, *40*(10), 1494-1502. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.92>
- Matthews, V. L., Wien, M., & Sabaté, J. (2011). The risk of child and adolescent overweight is related to types of food consumed. *Nutrition Journal*, *10*, 71. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-71>
- Mayer-Davis, E. J., Kahkoska, A. R., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N.,

- Gong, C. X., ... Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 19(Suppl. 27), 7-19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
- Mayerhofer, E., Ratzinger, F., Kienreich, N. E., Stiel, A., Witzeneder, N., Schrefl, E., ... Hoermann, G. (2020). A multidisciplinary intervention in childhood obesity acutely improves insulin resistance and inflammatory markers independent from body composition. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 52. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00052>
- Maynard, L. M., Wisemandle, W., Roche, A. F., Chumlea, W. C., Guo, S. S., Siervogel, R. M., ... Siervogel, R. M. (2001). Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics*, 107(2), 344. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.344>
- McCarthy, H. D., Jarrett, K. V., & Crawley, H. F. (2001). The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(10), 902-907. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601240>
- McCordle, B. W. (2015). Cardiovascular Consequences of Childhood Obesity. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.017>
- McCordle, B. W. (2018). Pathogenesis and management of dyslipidemia in obese children. En M S Freemark (Ed.), *Pediatric Obesity. Contemporary Endocrinology*. Humana Press, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-68192-4\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-319-68192-4_25)
- Mead, E., Atkinson, G., Richter, B., Metzendorf, M. I., Baur, L., Finer, N., ... Ells, L. J. (2016). Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD012436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436>
- Mead, E., Brown, T., Rees, K., Azevedo, L. B., Whittaker, V., Jones, D., ... Ells, L. J. (2017). Diet, physical activity and behavioural

interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD012651. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012691>

Mendizábal, B., & Urbina, E. M. (2017). Subclinical atherosclerosis in youth: relation to obesity, insulin resistance, and polycystic ovary syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 190, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.043>

Miguel-Berges, M., Reily, J. J., Moreno-Aznar, L. A., & Jiménez-Pavón, D. (2018). Associations between objectively measured habitual physical activity and adiposity in children and adolescents: systematic review. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 28, 64-75. <https://doi.org/10.3109/17477160903067601>

Miniello, V. L., Faienza, M. F., Scicchitano, P., Cortese, F., Gesualdo, M., Zito, A., ... Ciccone, M. M. (2014). Insulin resistance and endothelial function in children and adolescents. *International Journal of Cardiology*, 174(2), 343-347. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.115>

Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social, & Instituto Nacional de Estadística. (2018). Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Recuperado 20 de septiembre de 2019, de <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>

Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, & Instituto Nacional de Estadística. (2013). Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. Recuperado 20 de septiembre de 2019, de <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>

Miqueleiz, E., Lostao, L., Ortega, P., Santos, J. M., Astasio, P., & Regidor, E. (2014). Trends in the prevalence of childhood overweight and obesity according to socioeconomic status: Spain, 1987-2007. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(2), 209-214. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.255>

- Miraglia, F., de Moraes Silveira, C. R., Gomes Beghetto, M., dos Santos Oliveira, F., & de Mello, E. D. (2015). Behavior of adipokines after a year follow-up in the Obesity Outpatient Clinic for Children and Adolescents. *Nutrición hospitalaria*, 32(4), 1554-1559. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9464>
- Moran, A., Jacobs, D. R., Steinberger, J., Hong, C. P., Prineas, R., Luepker, R., & Sinaiko, A. R. (1999). Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*, 48(10), 2039-2044. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.10.2039>
- Morandi, A., Meyre, D., Lobbens, S., Kleinman, K., Kaakinen, M., Rifas-Shiman, S. L., ... Froguel, P. (2012). Estimation of newborn risk for child or adolescent obesity: lessons from longitudinal birth cohorts. *PLoS ONE*, 7(11), e49919. [https://doi.org/10.1016/S2049-0801\(13\)70017-7](https://doi.org/10.1016/S2049-0801(13)70017-7)
- Morano, M., Colella, D., Rutigliano, I., Fiore, P., Pettoello-Mantovani, M., & Campanozzi, A. (2012). Changes in actual and perceived physical abilities in clinically obese children: a 9-month multi-component intervention study. *PLoS ONE*, 7(12), e50782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050782>
- Morano, M., Rutigliano, I., Rago, A., Pettoello-Mantovani, M., & Campanozzi, A. (2016). A multicomponent, school-initiated obesity intervention to promote healthy lifestyles in children. *Nutrition*, 32(10), 1075-1080. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.007>
- Moreno, L. A., Gottrand, F., Huybrechts, I., Ruiz, J. R., González-Gross, M., DeHenauw, S., & HELENA Study Group. (2014). Nutrition and lifestyle in european adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study. *Advances in nutrition*, 5(5), 615S-623S. <https://doi.org/10.3945/an.113.005678.615S>
- Munhoz da Silveira Campos, R., Landi Masquio, D. C., Campos Corgosinho, F., Arisa Caranti, D., De Piano Ganen, A., Tock, L., ... Dâmaso, A. R. (2019). Effects of magnitude of visceral adipose tissue reduction: impact on insulin resistance, hyperleptinemia



and cardiometabolic risk in adolescents with obesity after long-term weight-loss therapy. *Diabetes and vascular disease research*, 16(2), 196-206.  
<https://doi.org/10.1177/1479164118825343>

Mussi Gazolla, F., NevesBordallo, M. A., Rey Madeira, I., Noronha de Miranda Carvalho, C., Vieira Monteiro, A. M., Pinheiro Rodrigues, N. C., ... Mathias de Queiroz Ribeiro, R. (2015). Association between cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in prepubertal Brazilian children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(5-6), 579-587.  
<https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0116>

Nader, P. R., Bradley, R. H., Houts, R. M., McRitchie, S. L., & O'Brien, M. (2008). Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. *JAMA*, 300(3), 295-305.  
<https://doi.org/10.1001/jama.300.3.295>

Nassis, G. P., Papantakou, K., Skenderi, K., Triandafillopoulou, M., Kavouras, S. A., Yannakoulia, M., ... Sidossis, L. S. (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism Clinical and Experimental*, 54(11), 1472-1479.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.05.013>

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766-781.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)

Nguyen, S., Choi, H. K., Lustig, R. H., & Hsu, C. yuan. (2009). Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *Journal of Pediatrics*, 154(6), 807-813.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.015>

Nicolucci, A. C., & Reimer, R. A. (2017). Prebiotics as a modulator of gut microbiota in paediatric obesity. *Pediatric Obesity*, 12(4), 265-

273. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12140>

- Ning, Y., Yang, S., Evans, R. K., Stern, M., Sun, S., Francis, G. L., & Wickham, E. P. (2014). Changes in body anthropometry and composition in obese adolescents in a lifestyle intervention program. *European Journal of Nutrition*, 53(4), 1093-1102. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0612-9>
- Núñez-Martínez, L. (2015). *Alteraciones vasculares y actividad física en escolares y adolescentes obesos*. Universidad Católica de Valencia.
- Núñez, F., Martínez-Costa, C., Sánchez-Zahonero, J., Morata, J., Chorro, F. J., & Brines, J. (2010). Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Revista Espanola de Cardiologia*, 63(11), 1253-1260. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70295-5](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70295-5)
- O'Sullivan, T. A., Oddy, W. H., Bremner, A. P., Sherriff, J. L., Ayonrinde, O. T., Olynyk, J. K., ... Adams, L. A. (2014). Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(5), 624-631. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000267>
- Ortega-Anta, R. M., López-Sobaler, A. M., Aparicio-Vizueté, A., González-Rodríguez, L. G., Navia-Lombán, B., & Perea-Sánchez, J. M. (2015). *Estudio ALADINO 2015: estudio de vigilancia del crecimiento, alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad en España 2015*. Aecosan. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*, 353, 487-497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Pacifico, L., Arca, M., Anania, C., Cantisani, V., Di Martino, M., & Chiesa, C. (2013). Arterial function and structure after a 1-year lifestyle intervention in children with nonalcoholic fatty liver disease.

*Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(10), 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.08.003>

Pacifico, L., Bonci, E., Andreoli, G., Romaggioli, S., Di Miscio, R., Lombardo, C. V., & Chiesa, C. (2014). Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 24(7), 737-743. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.01.010>

Panchangam, C., Merrill, E. D., & Raghuvver, G. (2018). Utility of arterial stiffness assessment in children. *Cardiology in the Young*, 28(3), 362-376. <https://doi.org/10.1017/s1047951117002402>

Park, M. H., Falconer, C., Viner, R. M., & Kinra, S. (2012). The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obesity Reviews*, 13(11), 985-1000. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x>

Park, M. H., Skow, Ą., De Matteis, S., Kessel, A. S., Saxena, S., Viner, R. M., & Kinra, S. (2015). Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 15, 161. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0478-5>

Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Morrison, K., Warren, R., Ali, M. U., & Raina, P. (2015). Treatment of overweight and obesity in children and youth: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*, 3(1), e35-46. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20140047>

Peplies, J., Börnhorst, C., Günther, K., Fraterman, A., Russo, P., Veidebaum, T., ... Ahrens, W. (2016). Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 13(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0424-4>

Pérez-Farinós, N., López-Sobaler, A. M., Dal Re, M. Á., Villar, C., Labrado, E., Robledo, T., & Ortega, R. M. (2013). The ALADINO Study: a national study of prevalence of overweight and obesity

in Spanish children in 2011. *BioMed Research International*, 2013, 163687. <https://doi.org/10.1155/2013/163687>

Pfeifflié, S., Pellegrino, F., Kruseman, M., Pijollet, C., Volery, M., Soguel, L., & Bucher della Torre, S. (2019). Current recommendations for nutritional management of overweight and obesity in children and adolescents: a structured framework. *Nutrients*, 11(2), 362. <https://doi.org/10.3390/nu11020362>

Pilia, S., Casini, M. R., Foschini, M. L., Minerba, L., Musiu, M. C., Marras, V., ... Loche, S. (2009). The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *Journal of Endocrinological Investigation*, 32(5), 401-405. <https://doi.org/10.1007/BF03346475>

Pinhas-Hamiel, O., Benary, D., Mazor-Aronovich, K., Ben-Ami, M., Levy-Shraga, Y., Boyko, V., ... Lerner-Geva, L. (2014). Advanced bone age and hyperinsulinemia in overweight and obese children. *Endocrine Practice*, 20(1), 62-67. <https://doi.org/10.4158/EP13193.OR>

Prince, R. L., Kuk, J. L., Ambler, K. A., Dhaliwal, J., & Ball, G. D. C. (2014). Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care*, 37, 1462-1468. <https://doi.org/10.2337/dc13-1697>

Pulgaron, E. R., & Delamater, A. M. (2014). Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Current Diabetes Report*, 14(8), 508. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0508-y>

Putarek, K., Banfic, L., Pasalic, M., Krnic, N., Spehar Uroic, A., & Putarek, N. R. (2018). Arterial stiffness as a measure of cardiovascular risk in obese adolescents and adolescents with diabetes type 1. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31(12), 1315-1323. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0137>

Reilly, J. J. (2010). Assessment of obesity in children and adolescents: synthesis of recent systematic reviews and clinical guidelines. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 23(3), 205-211. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2010.01054.x>

- Reilly, J. J., Kelly, J., & Wilson, D. C. (2010). Accuracy of simple clinical and epidemiological definitions of childhood obesity: systematic review and evidence appraisal. *Obesity Reviews*, *11*(9), 645-655. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00709.x>
- Reinehr, T. (2016). Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Current Diabetes Reports*, *16*(1), 8. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0695-1>
- Reinehr, T., & Andler, W. (2004). Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(5), 419-422. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.028803>
- Reinehr, T., De Sousa, G., Toschke, A. M., & Andler, W. (2006). Long-term follow-up of cardiovascular disease risk factors in children after an obesity intervention. *American Journal of Clinical Nutrition*, *84*(3), 490-496. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.3.490>
- Reinehr, T., Kiess, W., De Sousa, G., Stoffel-Wagner, B., & Wunsch, R. (2006). Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *55*(1), 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.07.016>
- Reinehr, T., Kiess, W., Kapellen, T., & Andler, W. (2004). Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*, *114*(6), 1569-1573. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0649-F>
- Reinehr, T., Kleber, M., & Toschke, A. M. (2009). Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis*, *207*(1), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.041>
- Reinehr, T., Lass, N., Toschke, C., Rothermel, J., Lanzinger, S., & Holl, R. W. (2016). Which amount of BMI-SDS reduction is necessary to improve cardiovascular risk factors in overweight children? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(8), 3171-

3179. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1885>

- Reinehr, T., Roth, C. L., Menke, T., & Andler, W. (2006). Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *International Journal of Obesity*, 30(2), 297-301. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803116>
- Reinehr, T., Schmidt, C., Toschke, A. M., & Andler, W. (2009). Lifestyle intervention in obese children with nonalcoholic fatty liver disease: 2-Year follow-up study. *Archives of Disease in Childhood*, 94(6), 437-442. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.143594>
- Reinehr, T., Widhalm, K., L'Allemand, D., Wiegand, S., Wabitsch, M., & Holl, R. W. (2009). Two-year follow-up in 21,784 overweight children and adolescents with lifestyle intervention. *Obesity*, 17(6), 1196-1199. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.17>
- Renninger, M., Hansen, B. H., Steene-Johannessen, J., Kriemler, S., Froberg, K., Northstone, K., ... Ekelund, U. (2020). Associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and the metabolic syndrome: a meta-analysis of more than 6000 children and adolescents. *Pediatric Obesity*, 15, e12578. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12578>
- Rey-López, J. P., Vicente-Rodríguez, G., Biosca, M., & Moreno, L. A. (2008). Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(3), 242-251. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.07.008>
- Romualdo, M. C., de Nóbrega, F. J., & Escrivão, M. A. (2014). Insulin resistance in obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*, 90(6), 600-607. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.03.005>
- Ryder, J. R., Dengel, D. R., Jacobs, D. R., Sinaiko, A. R., Kelly, A. S., & Steinberger, J. (2016). Relations among adiposity and insulin resistance with flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, and arterial stiffness in children. *Journal of Pediatrics*, 168, 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.034>

- Sabin, M. A., Ford, A., Hunt, L., Jamal, R., Crowne, E. C., & Shield, J. P. H. (2007). Which factors are associated with a successful outcome in a weight management programme for obese children? *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, *13*, 364-368. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2006.00706.x>
- Sakuragi, S., Abhayaratna, K., Gravenmaker, K. J., O'Reilly, C., Srikusalanukul, W., Budge, M. M., ... Abhayaratna, W. P. (2009). Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: The Lifestyle of Our Kids Study. *Hypertension*, *53*(4), 611-616. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123364>
- Santiprabhob, J., Limprayoon, K., Aanpreung, P., Charoensakdi, R., Kalpravidh, R. W., Phonrat, B., & Tungtrongchitr, R. (2018). Impact of a group-based treatment program on adipocytokines, oxidative status, inflammatory cytokines and arterial stiffness in obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *31*(7), 733-742. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0012>
- Savoie, M., Nowicka, P., Shaw, M., Yu, S., Dziura, J., Chavent, G., ... Caprio, S. (2011). Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics*, *127*(3), 402-410. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0697>
- Savoie, M., Shaw, M., Dziura, J., Tamborlane, W. V., Rose, P., Guandalini, C., ... Caprio, S. (2007). Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children. *JAMA*, *297*(24), 2697-2704. <https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2697>
- Schröder, H., Mendez, M. A., Gomez, S. F., Fíto, M., Ribas, L., Aranceta, J., & Serra-Majem, L. (2013). Energy density, diet quality, and central body fat in a nationwide survey of young Spaniards. *Nutrition*, *29*(11-12), 1350-1355. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.019>
- Seal, C. J., & Brownlee, I. A. (2015). Whole-grain foods and chronic disease: evidence from epidemiological and intervention studies.

*Proceedings of the Nutrition Society*, 74(3), 313-319.  
<https://doi.org/10.1017/s0029665115002104>

- Serra Majem, L., Ribas Barba, L., Aranceta Bartrina, J., Pérez Rodrigo, C., Saavedra Santana, P., & Peña Quintana, L. (2013). Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Medicina Clínica*, 121(19), 725-732.  
[https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(03\)74077-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(03)74077-9)
- Servicio de Planificación y Evaluación de Políticas de Salud. (2017). *Encuesta de salud 2016 Comunitat Valenciana: principales resultados*. Valencia.
- Shah, A. S., Dolan, L. M., Khoury, P. R., Gao, Z., Kimball, T. R., & Urbina, E. M. (2015). Severe obesity in adolescents and young adults is associated with subclinical cardiac and vascular changes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(7), 2751-2757.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-4562>
- Shah, A. S., Gao, Z., Urbina, E. M., Kimball, T. R., & Dolan, L. M. (2014). Prediabetes: The effects on arterial thickness and stiffness in obese youth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(3), 1037-1043. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3519>
- Shaibi, G. Q., Cruz, M. L., Ball, G. D. C., Weigensberg, M. J., Salem, G. J., Crespo, N. C., & Goran, M. I. (2006). Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight latino adolescent males. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(7), 1208-1222.  
<https://doi.org/10.1249/01.mss.000227304.88406.0f>
- Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., ... Manco, M. (2016). Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetologica*, 53(2), 251-260. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>
- Sinaiko, A. R., Steinberger, J., Moran, A., Hong, C.-P., Prineas, R. J., & Jacobs, D. R. (2006). Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*, 48(4), 730-736. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000237863.24000.50>



- Singh, A. S., Mulder, C., Twisk, J. W. R., van Mechelen, W., & Chinapaw, M. J. M. (2008). Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obesity Reviews*, *9*(5), 474-488. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x>
- Singh, Y., Garg, M. K., Tandon, N., & Marwaha, R. K. (2013). A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *5*(4), 245-251. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1127>
- Skelton, J. A., & Beech, B. M. (2011). Attrition in paediatric weight management: a review of the literature and new directions. *Obesity Reviews*, *12*(5), e273-e281. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00803.x>
- Skinner, A. C., Perrin, E. M., Moss, L. A., & Skelton, J. A. (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *The New England Journal of Medicine*, *373*, 1307-1317. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502821>
- Slaughter, M. H., Lohman, T. G., Boileau, R. A., Horswill, C. A., Stillman, R. J., Van Loan, M. D., & Bembien, D. A. (1988). Skinfold Equations for Estimation of Body Fatness in Children and Youth. *Human Biology*, *60*(5), 709-723.
- Slyper, A. H., Rosenberg, H., Kabra, A., Weiss, M. J., Blech, B., Gensler, S., & Matsumura, M. (2014). Early atherogenesis and visceral fat in obese adolescents. *International Journal of Obesity*, *38*(7), 954-958. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.11>
- Speiser, P. W., Rudolf, M. C. J., Anhalt, H., Camacho-Hubner, C., Chiarelli, F., Eliakim, A., ... Hochberg, Z. (2005). Consensus statement: Childhood obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(3), 1871-1887. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1389>
- Spinelli, A., Buoncristiano, M., Kovacs, V. A., Yngve, A., Spiroski, I., Obreja, G., ... Breda, J. (2019). Prevalence of severe obesity among primary School children in 21 European countries. *Obesity*

*Facts*, 12(2), 244-258. <https://doi.org/10.1159/000500436>

- Stabelini Neto, A., De Campos, W., Castilho dos Santo, G., & Mazzardo Junior, O. (2014). Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatrics*, 14, 42. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-42>
- Stamatakis, E., Coombs, N., Tiling, K., Mattocks, C., Cooper, A., Hardy, L. L., & Lawlor, D. A. (2015). Sedentary time in late childhood and cardiometabolic risk in adolescence. *Pediatrics*, 135(6), e1432-e1441. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3750>
- Strath, S. J., Pfeiffer, K. A., & Whitt-Glover, M. C. (2012). Accelerometer use with children, older adults, and adults with functional limitations. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(SUPPL. 1), 77-85. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182399eb1>
- Tagi, V. M., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2019). Insulin resistance in children. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- Taksali, S. E., Caprio, S., Dziura, J., Dufour, S., Calí, A. M. G., Goodman, T. R., ... Weiss, R. (2008). High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent. A determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes*, 57(2), 367-371. <https://doi.org/10.2337/db07-0932>
- Thenappan, A., & Nadler, E. (2019). Bariatric surgery in children: indications, types, and outcomes. *Current Gastroenterology Reports*, 21(6), 24. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0691-8>
- Tognon, G., Hebestreit, A., Lanfer, A., Moreno, L. A., Pala, V., Siani, A., ... Lissner, L. (2014). Mediterranean diet, overweight and body composition in children from eight European countries: cross-sectional and prospective results from the IDEFICS study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(2), 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.013>

- Tounian, P., Aggoun, Y., Dubern, B., Varille, V., Guy-grand, B., Sidi, D., ... Bonnet, D. (2001). Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, *358*(9291), 1400-1404. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06525-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06525-4)
- Troiano, R. P., Berrigan, D., Dodd, K. W., Mâsse, L. C., Tilert, T., & Mcdowell, M. (2008). Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *40*(1), 181-188. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31815a51b3>
- Tudor-Locke, C., Craig, C. L., Beets, M. W., Belton, S., Cardon, G. M., Duncan, S., ... Blair, S. N. (2011). How many steps/day are enough? For children and adolescents. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *8*(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-78>
- Urbina, E. M., Gao, Z., Khoury, P. R., Martin, L. J., & Dolan, L. M. (2012). Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults. *Diabetologia*, *55*(3), 625-631. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2412-1>
- Urbina, E. M., Khoury, P. R., Mccoy, C., Daniels, S. R., Kimball, T. R., & Dolan, L. M. (2011). Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *Journal of Clinical Hypertension*, *13*(5), 332-342. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00471.x>
- Urbina, E. M., Khoury, P. R., McCoy, C. E., Dolan, L. M., Daniels, S. R., & Kimball, T. R. (2013). Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*, *131*(4), e1082-e1090. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1726>
- Urbina, E. M., Kimball, T. R., Khoury, P. R., Daniels, S. R., & Dolan, L. M. (2010). Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *Journal of Hypertension*, *28*(8), 1692-1698. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833a6132>

- Urbina, E. M., Kimball, T. R., McCoy, C. E., Khoury, P. R., Daniels, S. R., & Dolan, L. M. (2009). Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation*, *119*(22), 2913-2919. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830380>
- Urbina, E. M., Williams, R. V., Alpert, B. S., Collins, R. T., Daniels, S. R., Hayman, L., ... McCrindle, B. (2009). Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: Recommendations for standard assessment for clinical research A scientific statement from the american heart association. *Hypertension*, *54*(5), 919-950. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639>
- Valdés-Pizarro, J., & Royo-Bordonada, M. A. (2012). Prevalence of childhood obesity in Spain; National Health Survey 2006-2007. *Nutrición hospitalaria*, *27*(1), 154-160. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.1.5414>
- Van Der Aa, M. P., Fazeli Farsani, S., Knibbe, C. A. J., De Boer, A., & Van Der Vorst, M. M. J. (2015). Population-based studies on the epidemiology of insulin resistance in children. *Journal of Diabetes Research*, *2015*, 362375. <https://doi.org/10.1155/2015/362375>
- Van Der Aa, M. P., Knibbe, C. A. J., Boer, A. De, & Van Der Vorst, M. M. J. (2017). Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *30*(2), 123-131. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0242>
- Van Dijk, S. J., Molloy, P. L., Varinli, H., Morrison, J. L., & Muhlhausler, B. S. (2015). Epigenetics and human obesity. *International Journal of Obesity*, *39*(1), 85-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.34>
- Verduci, E., Lassandro, C., Giacchero, R., Miniello, V. L., Banderali, G., & Radaelli, G. (2015). Change in metabolic profile after 1-year nutritional-behavioral intervention in obese children. *Nutrients*, *7*(12), 10089-10099. <https://doi.org/10.3390/nu7125520>
- Vos, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli,

- R., ... Xanthakos, S. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nu. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(2), 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
- Weberruß, H., Pirzer, R., Böhm, B., Dalla Pozza, R., Netz, H., & Oberhoffer, R. (2016). Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obesity*, 3, 2. <https://doi.org/10.1186/s40608-016-0081-9>
- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S., Tamborlane, W. V, Taksali, S. E., Yeckel, C. W., ... Caprio, S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 350(23), 2362-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049>
- Weiss, R., & Hagman, E. (2018). Pathogenesis of insulin resistance and glucose intolerance in childhood obesity. En Michael S Freemark (Ed.), *Pediatric Obesity. Contemporary Endocrinology*. Humana Press, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-68192-4\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-319-68192-4_23)
- Weiss, R., Santoro, N., Giannini, C., Galderisi, A., Umamo, G. R., & Caprio, S. (2017). Prediabetes in youths: mechanisms and biomarkers. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 1(3), 240-248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30044-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30044-5)
- Weiss, R., Taksali, S. E., Dufour, S., Yeckel, C. W., Papademetris, X., Cline, G., ... Caprio, S. (2005). The “obese insulin-sensitive” adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(6), 3731-3737. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2305>
- Welsh, J. A., Sharma, A., Cunningham, S. A., & Vos, M. B. (2011). Consumption of added sugars and indicators of cardiovascular disease risk among US adolescents. *Circulation*, 123(3), 249-257. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972166>

- Weng, S. F., Redsell, S. A., Nathan, D., Swift, J. A., Yang, M., & Glazebrook, C. (2013). Estimating overweight risk in childhood from predictors during infancy. *Pediatrics*, *132*(2), e414-e421. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3858>
- Weng, S. F., Redsell, S. A., Swift, J. A., Yang, M., & Glazebrook, C. P. (2012). Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of Disease in Childhood*, *97*(12), 1019-1026. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302263>
- Wijnhoven, T. M. A., Van Raaij, J. M. A., Spinelli, A., Rito, A. I., Hovengen, R., Kunesova, M., ... Breda, J. (2013). WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: Weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatric Obesity*, *8*(2), 79-97. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00090.x>
- Wijnhoven, T. M. A., van Raaij, J. M. A., Spinelli, A., Starc, G., Hassapidou, M., Spiroski, I., ... Breda, J. (2014). WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*, *14*, 806. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-806>
- Wong, A., Sanchez-Gonzalez, M. A., Son, W.-M., Kwak, Y.-S., & Park, S.-Y. (2018). The effects of a 12-week combined exercise training program on arterial stiffness, vasoactive substances, inflammatory markers, metabolic profile, and body composition in obese adolescent girls. *Pediatric Exercise Science*, *30*(4), 480-486. <https://doi.org/10.1123/pes.2017-0198>
- Woo Baidal, J. A., Locks, L. M., Cheng, E. R., Blake-Lamb, T. L., Perkins, M. E., & Taveras, E. M. (2016). Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*, *50*(6), 761-779. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.012>
- Woo, K. S., Chook, P., Yu, C. W., Sung, R. Y. T., Qiao, M., Leung, S. S. F., ... Celermajer, D. S. (2004). Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media

- thickening. *International Journal of Obesity*, 28(7), 852-857. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802539>
- World Health Organization. (2007). Growth reference data for 5-19 years. Recuperado 6 de junio de 2018, de <http://www.who.int/growthref/en/>
- World Health Organization. (2010). *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva.
- World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases*.
- World Health Organization. (2016). *Report of the commission on ending childhood obesity*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.018>
- World Health Organization. (2017). *Adolescent obesity and related behaviours: trends and inequalities in the WHO European Region, 2002-2014*.
- Wunsch, R., De Sousa, G., Toschke, A. M., & Reinehr, T. (2006). Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*, 118(6), 2334-2340. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0302>
- Yajnik, C. S., Katre, P. A., Joshi, S. M., Kumaran, K., Bhat, D. S., Lubree, H. G., ... Fall, C. H. D. (2015). Higher glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) in childhood predict adverse cardiovascular risk in early adulthood: the Pune Children's Study. *Diabetologia*, 58(7), 1626-1636. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3602-z>
- Yeckel, C. W., Weiss, R. A. M., Dziura, J., Taksali, S. E., Dufour, S., Burgert, T. S., ... Caprio, S. (2004). Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(3), 1096-1101. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031503>
- Yi, K. H., Hwang, J. S., Kim, E. Y., Lee, S. H., Kim, D. H., & Lim, J. S. (2014). Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in

- Korean children and adolescents: a population-based study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(1), 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.021>
- Yin, J., Li, M., Xu, L., Wang, Y., Cheng, H., Zhao, X., & Mi, J. (2013). Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5, 71. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-71>
- Yu, E. L., Golshan, S., Harlow, K. E., Angeles, J. E., Durelle, J., Goyal, N. P., ... Schwimmer, J. B. (2019). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *The Journal of Pediatrics*, 207, 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.021>
- Zeitler, P., Fu, J., Tandon, N., Nadeau, K., Urakami, T., Barlett, T., & Maahs, D. (2014). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium: type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes*, 15(Suppl. 20), 26-46. <https://doi.org/10.1111/pedi.12179>
- Zeller, M., Kirk, S., Claytor, R., Khoury, P., Grieme, J., Santangelo, M., & Daniels, S. (2004). Predictors of attrition from a pediatric weight management program. *Journal of Pediatrics*, 144(4), 466-470. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.12.031>
- Zimmet, P., Alberti, K. G. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., ... Consensus, I. D. F. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299-306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>



## **IX. ANEXOS**



## **IX. ANEXOS**

### **Anexo 1: Hoja de información al paciente**

Se le ofrece la posibilidad de que su hijo/a participe en el proyecto de investigación titulado “Impacto de la intervención nutricional en niños obesos con resistencia a la insulina. Búsqueda de nuevos biomarcadores precoces de riesgo cardiovascular” que está siendo realizado por la Dra. Cecilia Martínez Costa, con la colaboración del Dr. Francisco Núñez y de la Dra. Elena Crehuá, y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

*¿Cuál es el objetivo de este estudio?*

Valorar en niños con obesidad cuando se produce la afectación arterial y analizar marcadores genéticos e inflamatorios. También nos interesa conocer el microbioma (colonización microbiana del cuerpo) y los metabolitos en niños con obesidad con el fin de poder desarrollar en el futuro medidas de prevención de la arteriosclerosis en la edad adulta.

*¿Por qué se le ha pedido que participe?*

Se le pide la participación en este estudio ya que su hijo/a presenta obesidad como factor de riesgo cardiovascular. Su participación permitirá conocer alteraciones precoces que puedan ser corregibles. También permitirá desarrollar estrategias y tratamientos para evitarlas.

*¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?*

A su hijo/a se le realizará exploración clínica (consistente en pesar, tallar, tomar perímetros, exploración clínica y toma de la tensión arterial), dietética

(consistente en rellenar una encuesta de todo lo que come durante 3 días), ecografía doppler de la arteria carótida, extracción de muestra de sangre y recogida de una muestra de heces y otra de orina.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen, será siempre bajo criterio médico.

*¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?*

El riesgo previsible de la participación únicamente será el mínimo riesgo que conlleva la extracción de una muestra de sangre, que incluye molestias, dolor, enrojecimiento e hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción.

*¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?*

La participación en estos estudios es importante porque permitirá conocer mejor su enfermedad, controlarla e intentar buscar alternativas para evitar la progresión de la misma.

*¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?*

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de la enfermedad de su hijo/a realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Asimismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

*¿A quién puedo preguntar en caso de duda?*

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Asimismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo, contactando con los investigadores del proyecto, la Dra. Cecilia Martínez Costa y el Dr. Francisco Núñez Gómez en el teléfono 961973880.

Confidencialidad:

Todos los datos, así como toda la información médica relacionada con enfermedad de su hijo/a, serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

*¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?*

Durante su participación en este estudio, se le extraerá una muestra de sangre y se recogerán muestras de heces y de orina.

Estas muestras serán siempre utilizadas con fines científicos, pudiéndose utilizar si así lo autorizas en el marco de otros proyectos de investigación que

tengan como objetivo el estudio de la obesidad infantil y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y que previamente hayan sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

Dicha muestra será conservada en la Unidad de Unidad Genotipado y Diagnóstico Genético (Incliva) y en el Laboratorio de Imagen Molecular y Metabólica (Incliva) durante un periodo de tiempo máximo de 10 años siendo destruidas en el caso de que lo sobrepasen.

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

## **Anexo 2: Consentimiento informado**

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES O TUTORES LEGALES

Título del Proyecto: “Impacto de la intervención nutricional en niños obesos con resistencia a la insulina. Búsqueda de nuevos biomarcadores precoces de riesgo cardiovascular”

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr./Dra. \_\_\_\_\_ colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia:

Sí       No

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación

Sí       No

Con esto, doy mi conformidad para participar en este estudio.

Firma del padre o tutor

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_



## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS DE 12 AÑOS Y MAYORES

Título del Proyecto: “Impacto de la intervención nutricional en niños obesos con resistencia a la insulina. Búsqueda de nuevos biomarcadores precoces de riesgo cardiovascular”

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr./Dra. \_\_\_\_\_ colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

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

Autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia:

Sí       No

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación

Sí       No

Con esto, doy mi conformidad para participar en este estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

## Anexo 3: Aprobación del Comité Ético



Hospital Clínic Universitari



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

#### CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 30 de junio de 2016, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

***Impacto de la intervención nutricional y de actividad física en niños obesos con resistencia a la insulina. Búsqueda de nuevos biomarcadores precoces de riesgo cardiovascular.***

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Pediatría y cuyo investigador principal es la Dr. Cecilia Martínez Costa, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (Paris 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos de la convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación del Instituto de Salud Carlos III.

Valencia, 30 de junio de 2016.

Fdo. : D. Antonio Peláez Hernández  
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

## Anexo 4: Registro 24 horas

FECHA:
DÍA DE LA SEMANA:

MENÚ E INGREDIENTES	TIPO Y MARCA	FORMA DE PREPARACIÓN	CANTIDAD	HORA Y LUGAR
<u><b>DESAYUNO</b></u> LÁCTEOS GALLETAS CEREALES PAN BOLLERÍA COLACAO AZÚCAR MIEL FRUTA FRUTOS SECOS OTROS				
<u><b>ALMUERZO</b></u> PAN FIAMBRE LÁCTEOS FRUTA ACEITE BEBIDA OTROS				

<p><b><u>COMIDA</u></b></p> <p>PASTA</p> <p>ARROZ</p> <p>LEGUMBRES</p> <p>CARNE</p> <p>PESCADO</p> <p>HUEVOS</p> <p>VERDURAS</p> <p>PAN</p> <p><b><u>Postres</u></b></p> <p>LÁCTEOS</p> <p>FRUTA</p> <p>DULCES</p> <p>OTROS</p> <p><b><u>Bebidas</u></b></p> <p>AGUA</p> <p>REFRESCOS</p> <p>ZUMOS INDUSTRIALES</p>				
<p><b><u>MERIENDA</u></b></p> <p>LÁCTEOS</p> <p>PAN</p> <p>FIAMBRE</p> <p>FRUTA</p> <p>ACEITE</p> <p>BOLLERÍA</p> <p>OTROS</p>				

<p><b><u>COMIDAS Y BEBIDAS</u></b></p> <p><b><u>ENTRE HORAS</u></b></p>				
<p><b><u>CENA</u></b></p> <p>PASTA</p> <p>ARROZ</p> <p>LEGUMBRES</p> <p>CARNE</p> <p>PESCADO</p> <p>HUEVO</p> <p>VERDURAS</p> <p>PAN</p> <p><b><u>Postres</u></b></p> <p>LÁCTEOS</p> <p>FRUTA</p> <p>DULCES</p> <p>OTROS</p> <p><b><u>Bebidas</u></b></p> <p>AGUA</p> <p>REFRESCOS</p> <p>ZUMOS INDUSTRIALES</p>				
<p><b><u>RESOPÓN</u></b></p>				

**Ejercicio físico realizado hoy:**

¿Has realizado actividad física hoy?

- Sí
- No

¿De qué tipo?

- Educación física escolar

Duración:

- Actividad extraescolar

Tipo:

Duración:

- Otro (salir a andar, en bici, jugar en el parque, ir a la playa/piscina, nadar...)

Tipo:

Duración:

¿Cuánto tiempo has estado sentado? (Viendo la TV, usando el ordenador, jugando a videojuegos...)

- \_\_\_\_\_ horas

## Anexo 5: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

### **CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS**

Señala mediante una cruz en la casilla que corresponda a la frecuencia con la que sueles consumir los siguientes alimentos (guía de medidas caseras a utilizar al final del cuestionario):

<b>LECHE Y DERIVADOS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Leche entera									
Leche semidesnatada									
Leche desnatada									
Batido de leche industrial									
Yogurt entero									
Yogurt desnatado									
Petit suisse									
Nata									
Queso en porciones o cremoso									
Quesos curados o semicurados									
Queso blanco o fresco									
Requesón, cuajada									
Postres lácteos (natillas, flan...)									
Helados lácteos									



<b>HUEVO, CARNE Y PESCADO</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Huevo									
Carne de pollo, pavo, conejo									
Carne de ternera, cerdo, cordero									
Vísceras (hígado, sesos, riñones...)									
Fiambres magros: jamón serrano, jamón cocido, pavo, etc.									
Embutidos: salchichón, chorizo, salami, mortadela, etc.									
Patés, foie-gras									
Tocino, bacon, panceta									
Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla...									
Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón...									
Gambas, langostinos, cigalas, ostras, almejas, mejillones...									
Calamares, pulpo, chipirones, sepia...									
Conservas en aceite (sardinas, anchoas, mejillones...)									

<b>VERDURAS Y TUBÉRCULOS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Ensalada: tomate, lechuga, pepino...									
Verdura de guarnición: calabacín, berenjena, champiñones									
Puré de verduras, hervido									
Patata									

<b>FRUTA Y FRUTOS SECOS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Frutas									
Frutas en almíbar o en su jugo									
Zumo de frutas natural (exprimido o licuado)									
Zumo de frutas industrial (envasado, comercial)									
Frutos secos fritos (almendras, nueces, cacahuets, avellanas...)									
Frutos secos crudos, naturales o tostados (almendras, nueces, cacahuets, avellanas...)									

<b>LEGUMBRES Y CEREALES</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Legumbres (lentejas, alubias, garbanzos, guisantes...)									
Arroz blanco									
Arroz integral									
Pasta (fideos, macarrones, espaguetis...)									
Pasta integral									
Pan blanco de barra									
Pan integral, centeno o semillas									
Pan de molde blanco / pan de hamburguesa / pan de leche									
Pan de molde integral									
Pan tostado tipo biscotte									

<b>DULCES, BOLLERÍA Y PASTERERÍA</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Galletas tipo "María"									
Galletas integrales, con fibra, tipo "Digestive"									
Galletas de/con chocolate									
Bollería industrial (magdalenas, donuts, croissants, pasteles...)									
Bollería de horno/casera									
Cereales de desayuno									
Muesli									
Chocolate o cremas de cacao (tipo "Nocilla")									
Miel									
Mermelada									
Snacks, aperitivos (papas, galletitas saladas...)									
Helados tipo polo									

<b>ACEITES Y GRASAS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Aceitunas									
Aceite de oliva virgen extra (1 cucharada)									
Aceite de oliva									
Otros aceites vegetales: girasol, maíz, soja (1 cucharada)									
Margarina									
Mantequilla									

<b>SALSAS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Mayonesa									
Kétchup									
Salsa de yogur, salsa César y similares									
Tomate frito									

<b>BEBIDAS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Refrescos carbonatados (tipo cola, naranja, limón...)									
Bebidas de té frío azucaradas (tipo "Nestea")									
Bebidas energéticas (tipo "RedBull")									
Bebidas isotónicas (tipo "Aquarius")									

<b>ALIMENTOS PECOCINADOS</b>	Nunca o <1 mes	1-3 mes	1 semana	2-4 semana	5-6 semana	1 día	2-3 día	4-5 día	> 6 día
Pizza (precocinada, congelada)									
Varitas de pescado, croquetas, palitos de mar...									
Platos de pasta/arroz/lasaña precocinados									
Patatas fritas (congeladas, tipo McDonald's o similar)									
Hamburguesa (tipo McDonald's o similar)									

**Otros datos:**

Comedor escolar  Sí  No

Medidas caseras:

Vaso: 200mL

Taza de café: 50mL

Taza de café con leche: 200mL

Tazón: 275-300mL

Cucharada sopera: 10mL

Cuchara de postre: 5mL

## Anexo 6: Efecto de la intervención en antropometría y parámetros bioquímicos según sexo

*Tabla 53. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según sexo*

		Inicial (n=74)	6 meses (n=74)	Diferencia	p-valor	TE
z IMC	Niñas	2,82±0,44	2,60±0,48	-0,23±0,30	<0,001 <sup>a</sup>	-0,77
	Niños	3,04±0,69	2,79±0,62	-0,25±0,20	<0,001 <sup>a</sup>	-1,25
z Talla	Niñas	0,86±1,29	0,73±1,27	-0,13±0,17	<0,001 <sup>a</sup>	-0,76
	Niños	0,94±1,18	0,83±1,18	-0,11±0,17	<0,001 <sup>a</sup>	-0,65
z PB	Niñas	3,22±0,73	3,03±0,74	-0,20±0,57	ns <sup>a</sup>	-0,35
	Niños	3,24±1,27	3,08±1,08	-0,17±0,68	ns <sup>a</sup>	-0,25
z PT	Niñas	2,97±0,59	2,59±0,46	-0,38±0,51	0,005 <sup>a</sup>	-0,75
	Niños	3,08±1,08	2,49±0,80	-0,59±0,89	0,001 <sup>a</sup>	-0,66
z PSE	Niñas	3,68±1,16	3,08±0,69	-0,60±0,92	0,012 <sup>a</sup>	-0,65
	Niños	4,01±1,65	3,46±1,04	-0,55±1,19	0,010 <sup>a</sup>	-0,46
%GC	Niñas	43,4±6,1	41,8±4,1	-1,66±3,96	ns <sup>a</sup>	-0,42
	Niños	48,9±8,1	44,2±6,2	-4,69±7,11	0,001 <sup>a</sup>	-0,66
z CC	Niñas	7,09±1,70	6,85±1,07	-0,24±1,03	ns <sup>a</sup>	-0,23
	Niños	6,51±1,58	6,15±1,37	-0,36±0,83	ns <sup>b</sup>	-0,43
ICT	Niñas	0,64±0,03	0,63±0,03	-0,01±0,03	ns <sup>a</sup>	-0,23
	Niños	0,65±0,05	0,63±0,04	-0,02±0,02	<0,001 <sup>a</sup>	-1

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Niña vs. niño (\*p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

**Tabla 54. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según sexo**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
z IMC	Niñas	2,90±0,41	2,68±0,51	-0,22±0,31	0,002 <sup>a</sup>	-0,71
	Niños	3,13±0,72	2,73±0,65	-0,40±0,27 <sup>♦c</sup>	<0,001 <sub>a</sub>	-1,48
z Talla	Niñas	0,87±1,38	0,70±1,35	-0,16±0,26	0,007 <sup>a</sup>	-0,62
	Niños	0,95±1,24	0,80±1,26	-0,15±0,21	<0,001 <sub>a</sub>	-0,71
z PB	Niñas	3,46±0,74	2,97±1,02	-0,48±0,75	0,005 <sup>a</sup>	-0,64
	Niños	3,07±1,26	2,66±0,81	-0,41±0,74	0,007 <sup>a</sup>	-0,55
z PT	Niñas	2,90±0,76	2,28±0,81	-0,62±0,95	0,005 <sup>a</sup>	-0,65
	Niños	2,98±1,19	2,49±0,86	-0,48±0,80	0,002 <sup>b</sup>	-0,60
z PSE	Niñas	3,57±0,96	2,96±0,68	-0,60±1,06	0,012 <sup>a</sup>	-0,57
	Niños	3,85±1,73	3,26±1,05	-0,59±1,37	ns <sup>b</sup>	-0,43
%GC	Niñas	42,97±5,44	41,26±5,12	-1,71±3,98	0,039 <sup>a</sup>	-0,43
	Niños	48,10±8,18	44,03±7,71	-4,07±6,57	0,003 <sup>a</sup>	-0,62
z CC	Niñas	7,16±1,47	7,31±1,79	0,16±1,46	ns <sup>a</sup>	0,11
	Niños	6,27±1,34	5,65±1,30	-0,62±0,85 <sup>♦c</sup>	0,001 <sup>a</sup>	-0,73
ICT	Niñas	0,64±0,04	0,64±0,06	-0,001±0,04	ns <sup>a</sup>	-0,01
	Niños	0,65±0,04	0,63±0,04	-0,02±0,03	0,001 <sup>b</sup>	-0,58

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricentral; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Niña vs. niño (\*p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

**Tabla 55. Evolución bioquímica según sexo**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p- valor	TE
CoIT (mg/dL)	Niñas	160±28	156±22	-4,26±18,58	ns <sup>a</sup>	-0,23
	Niños	159±34	166±35	6,41±19,84	ns <sup>a</sup>	0,32
LDL (mg/dL)	Niñas	103±25	98±17	-5,78±14,58	0,035 <sup>a</sup>	-0,40
	Niños	105±24	110±24	4,63±15,95	ns <sup>b</sup>	0,29
HDL (mg/dL)	Niñas	50±11	52±12	2,00±4,52	0,023 <sup>a</sup>	0,44
	Niños	48±13	47±15	-0,26±9,07	ns <sup>a</sup>	-0,03
TG (mg/dL)	Niñas	84±39	84±35	0,22±27,11	ns <sup>a</sup>	0,01
	Niños	80±28	88±42	8,41±32,22	ns <sup>a</sup>	0,26
Ratio TG/HDL	Niñas	1,80±0,97	1,78±1,08	-0,02±0,59	ns <sup>a</sup>	-0,03
	Niños	1,87±0,99	2,20±1,62	0,33±1,00	ns <sup>b</sup>	0,33
Ratio coIT/HDL	Niñas	3,34±0,86	3,15±0,81	-0,20±0,30	0,003 <sup>a</sup>	-0,67
	Niños	3,50±0,92	3,72±1,01	0,22±0,59 <sup>*c</sup>	0,032 <sup>a</sup>	0,37
Ratio LDL/HDL	Niñas	2,18±0,79	1,99±0,68	-0,19±0,27	0,002 <sup>a</sup>	-0,70
	Niños	2,35±0,86	2,50±0,87	0,16±0,53 <sup>*c</sup>	ns <sup>a</sup>	0,30

coIT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Niña vs. niño (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

Tabla 56. Evolución bioquímica según sexo (cont.)

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p- valor	TE
Insulina ( $\mu$ U/mL)	Niñas	22,6 $\pm$ 10,3	22,1 $\pm$ 12,1	-0,57 $\pm$ 8,67	ns <sup>a</sup>	-0,07
	Niños	28,4 $\pm$ 15,7	21,9 $\pm$ 7,6	-6,46 $\pm$ 16,35	0,047 <sup>b</sup>	-0,40
Glucosa (mg/dL)	Niñas	98 $\pm$ 5	93 $\pm$ 7	-4,55 $\pm$ 6,22	0,002 <sup>a</sup>	-0,73
	Niños	95 $\pm$ 7	91 $\pm$ 8	-4,14 $\pm$ 8,68	0,009 <sup>a</sup>	-0,48
HOMA	Niñas	5,52 $\pm$ 2,69	5,11 $\pm$ 2,81	-0,41 $\pm$ 2,18	ns <sup>a</sup>	-0,18
	Niños	6,69 $\pm$ 3,87	4,99 $\pm$ 1,92	-1,71 $\pm$ 4,11	0,043 <sup>b</sup>	-0,42
HbA1c (%)	Niñas	5,3 $\pm$ 0,1	5,2 $\pm$ 0,2	-0,03 $\pm$ 0,21	ns <sup>a</sup>	-0,14
	Niños	5,3 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2	-0,11 $\pm$ 0,17	0,007 <sup>a</sup>	-0,65
PCR (mg/dL)	Niñas	4,0 $\pm$ 3,9	2,7 $\pm$ 3,5	-1,30 $\pm$ 2,59	0,037 <sup>b</sup>	-0,50
	Niños	4,4 $\pm$ 3,6	2,7 $\pm$ 1,9	-1,75 $\pm$ 3,13	0,015 <sup>b</sup>	-0,56
GPT (U/L)	Niñas	20,7 $\pm$ 6,6	16,9 $\pm$ 6,2	-3,74 $\pm$ 7,56	0,014 <sup>a</sup>	-0,49
	Niños	27,6 $\pm$ 13,6	23,4 $\pm$ 9,8	-4,25 $\pm$ 12,72	0,044 <sup>a</sup>	-0,33
GGT (U/L)	Niñas	17,4 $\pm$ 4,61	15,5 $\pm$ 4,2	-1,90 $\pm$ 3,10	0,006 <sup>a</sup>	-0,61
	Niños	20,6 $\pm$ 8,1	21,6 $\pm$ 7,4	0,62 $\pm$ 5,24	ns <sup>a</sup>	0,12
Ác. úrico (mg/dL)	Niñas	4,9 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 0,9	-0,09 $\pm$ 0,83	ns <sup>a</sup>	-0,11
	Niños	5,7 $\pm$ 1,5	6,0 $\pm$ 1,3	0,27 $\pm$ 1,00	ns <sup>a</sup>	0,27

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C-reactiva; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Niña vs. niño (♦p-valor $\leq$ 0,05; ♦♦p-valor $\leq$ 0,01; ♦♦♦p-valor $\leq$ 0,001)



## Anexo 7: Efecto de la intervención en antropometría y parámetros bioquímicos según desarrollo puberal

*Tabla 57. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según desarrollo puberal*

		Inicial (n=74)	6 meses (n=74)	Diferencia	p-valor	TE
<b>z IMC</b>	Prepúber	3,07±0,62	2,78±0,64	-0,29±0,26	<0,001 <sup>a</sup>	-1,12
	Púber	2,84±0,55	2,64±0,50	-0,20±0,24	<0,001 <sup>a</sup>	-0,83
<b>z Talla</b>	Prepúber	0,79±1,28	0,69±1,29	-0,10±0,18	0,005 <sup>b</sup>	-0,56
	Púber	0,98±1,19	0,85±1,16	-0,13±0,16	0,000 <sup>a</sup>	-0,81
<b>z PB</b>	Prepúber	3,32±1,16	3,15±1,00	-0,17±0,72	ns <sup>a</sup>	-0,24
	Púber	3,15±1,08	2,97±0,94	-0,18±0,57	ns <sup>a</sup>	-0,32
<b>z PT</b>	Prepúber	3,17±1,17	2,59±0,76	-0,58±1,01	0,026 <sup>b</sup>	-0,57
	Púber	2,91±0,58	2,47±0,62	-0,44±0,42	<0,001 <sup>a</sup>	-1,05
<b>z PSE</b>	Prepúber	4,46±1,67	3,72±0,96	-0,74±1,29	0,006 <sup>a</sup>	-0,57
	Púber	3,28±1,00	2,91±0,74	-0,38±0,82	0,024 <sup>a</sup>	-0,46
<b>%GC</b>	Prepúber	47,2±8,2	43,6±5,3	-3,61±7,28	0,014 <sup>a</sup>	-0,50
	Púber	46,8±7,6	43,1±6,1	-3,71±5,29	0,002 <sup>a</sup>	-0,70
<b>z CC</b>	Prepúber	6,51±1,53	6,33±1,44	-0,18±0,82	ns <sup>a</sup>	-0,22
	Púber	6,91±1,73	6,46±1,19	-0,45±0,96	ns <sup>b</sup>	-0,47
<b>ICT</b>	Prepúber	0,64±0,04	0,63±0,04	-0,01±0,03	0,048 <sup>b</sup>	-0,30
	Púber	0,65±0,05	0,63±0,04	-0,02±0,02 <sup>*d</sup>	<0,001 <sup>a</sup>	-1

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Prepúber vs. púber (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

**Tabla 58. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según desarrollo puberal**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
<b>z IMC</b>	Prepúber	3,18±0,63	2,79±0,62	-0,39±0,33	<0,001 <sup>a</sup>	-1,18
	Púber	2,89±0,58	2,63±0,56	-0,26±0,27	<0,001 <sup>a</sup>	-0,96
<b>z Talla</b>	Prepúber	0,89±1,34	0,81±1,36	-0,08±0,22	ns <sup>a</sup>	-0,36
	Púber	0,93±1,26	0,70±1,24	-0,23±0,22 <sup>*c</sup>	<0,001 <sup>a</sup>	-1,05
<b>z PB</b>	Prepúber	3,26±1,18	2,68±0,95	-0,58±0,75	<0,001 <sup>a</sup>	-0,77
	Púber	3,23±0,96	2,92±0,88	-0,30±0,71	0,030 <sup>a</sup>	-0,42
<b>z PT</b>	Prepúber	3,04±1,22	2,42±0,91	-0,62±0,90	0,002 <sup>a</sup>	-0,69
	Púber	2,84±0,91	2,34±0,77	-0,47±0,82	0,002 <sup>b</sup>	-0,57
<b>z PSE</b>	Prepúber	4,21±1,74	3,21±1,05	-0,99±1,45	0,002 <sup>a</sup>	-0,68
	Púber	3,22±0,79	3,04±0,74	-0,18±0,79 <sup>*c</sup>	ns <sup>a</sup>	-0,23
<b>%GC</b>	Prepúber	46,4±8,4	42,9±6,9	-3,50±6,34	0,009 <sup>a</sup>	-0,55
	Púber	45,2±6,5	42,7±6,8	-2,53±4,92	0,015 <sup>a</sup>	-0,51
<b>z CC</b>	Prepúber	6,51±1,47	6,05±1,47	-0,46±1,10	0,032 <sup>a</sup>	-0,42
	Púber	6,84±1,47	6,76±1,95	-0,07±1,32	ns <sup>a</sup>	-0,05
<b>ICT</b>	Prepúber	0,65±0,04	0,63±0,04	-0,014±0,04	0,035 <sup>a</sup>	-0,35
	Púber	0,64±0,04	0,63±0,05	-0,005±0,04	ns <sup>a</sup>	-0,13

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Prepúber vs. púber (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)

**Tabla 59. Evolución bioquímica según desarrollo puberal**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p- valor	TE
CoIT (mg/dL)	Prepúber	164±33	163±31	-1,08±20,33	ns <sup>a</sup>	-0,05
	Púber	156±29	160±29	3,70±19,48	ns <sup>a</sup>	0,19
LDL (mg/dL)	Prepúber	107±24	105±22	-1,70±16,49	ns <sup>a</sup>	-0,10
	Púber	102±24	103±22	1,15±15,88	ns <sup>a</sup>	0,07
HDL (mg/dL)	Prepúber	50±12	50±13	0,52±6,92	ns <sup>a</sup>	0,08
	Púber	48±12	49±14	1,00±7,83	ns <sup>a</sup>	0,13
TG (mg/dL)	Prepúber	85±38	87±42	1,39±36,23	ns <sup>a</sup>	0,04
	Púber	79±30	87±36	7,41±23,75	ns <sup>a</sup>	0,31
Ratio TG/HDL	Prepúber	1,82±0,89	1,93±1,41	0,11±1,07	ns <sup>b</sup>	0,10
	Púber	1,85±1,06	2,08±1,41	0,22±0,62	ns <sup>b</sup>	0,35
Ratio coIT/HDL	Prepúber	3,37±0,60	3,39±0,93	0,02±0,56	ns <sup>b</sup>	0,04
	Púber	3,48±1,09	3,51±1,00	0,04±0,50** <sup>d</sup>	ns <sup>a</sup>	0,08
Ratio LDL/HDL	Prepúber	2,21±0,51	2,21±0,71	0,01±0,43	ns <sup>b</sup>	0,01
	Púber	2,33±1,02	2,32±0,91	-0,01±0,49** <sup>d</sup>	ns <sup>a</sup>	-0,01

coIT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; LDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Prepúber vs. púber (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

Tabla 60. Evolución bioquímica según desarrollo puberal (cont.)

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p- valor	TE
Insulina ( $\mu$ U/mL)	Prepúber	23,4 $\pm$ 13,3	19,7 $\pm$ 8,6	-3,70 $\pm$ 12,93	ns <sup>b</sup>	-0,29
	Púber	28,1 $\pm$ 14,2	24,1 $\pm$ 10,3	-4,05 $\pm$ 14,69	ns <sup>b</sup>	-0,28
Glucosa (mg/dL)	Prepúber	96 $\pm$ 6	90 $\pm$ 9	-5,42 $\pm$ 7,82	0,002 <sup>a</sup>	-0,69
	Púber	97 $\pm$ 7	93 $\pm$ 6	-3,31 $\pm$ 7,45	0,017 <sup>a</sup>	-0,44
HOMA	Prepúber	5,59 $\pm$ 3,39	4,48 $\pm$ 2,20	-1,11 $\pm$ 3,42	ns <sup>b</sup>	-0,32
	Púber	6,72 $\pm$ 3,43	5,56 $\pm$ 2,36	-1,16 $\pm$ 3,51	ns <sup>b</sup>	-0,33
HbA1c (%)	Prepúber	5,3 $\pm$ 0,2	5,3 $\pm$ 0,2	-0,01 $\pm$ 0,18	ns <sup>a</sup>	-0,06
	Púber	5,3 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2	-0,14 $\pm$ 0,18	0,005 <sup>a</sup>	-0,78
PCR (mg/dL)	Prepúber	4,8 $\pm$ 3,5	2,6 $\pm$ 1,8	-2,24 $\pm$ 3,32	0,012 <sup>b</sup>	-0,67
	Púber	3,5 $\pm$ 4,0	2,7 $\pm$ 3,5	-0,79 $\pm$ 2,10	ns <sup>b</sup>	-0,38
GPT (U/L)	Prepúber	24,8 $\pm$ 9,4	21,5 $\pm$ 9,9	-3,33 $\pm$ 10,26	ns <sup>a</sup>	-0,32
	Púber	24,1 $\pm$ 13,2	19,5 $\pm$ 7,9	-4,63 $\pm$ 11,08	0,020 <sup>a</sup>	-0,42
GGT (U/L)	Prepúber	19,9 $\pm$ 7,7	17,8 $\pm$ 6,1	-2,05 $\pm$ 4,39	0,026 <sup>a</sup>	-0,47
	Púber	18,2 $\pm$ 5,8	18,8 $\pm$ 7,1	0,64 $\pm$ 4,17 <sup>c</sup>	ns <sup>a</sup>	0,15
Ác. úrico (mg/dL)	Prepúber	4,7 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,0	0,40 $\pm$ 0,95	0,032 <sup>a</sup>	0,42
	Púber	6,0 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 1,3	-0,16 $\pm$ 0,86 <sup>c</sup>	ns <sup>a</sup>	-0,19

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HbA1c: hemoglobina glicada; PCR: proteína C-reactiva; TE: tamaño del efecto

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Prepúber vs. púber (\*p-valor $\leq$ 0,05; \*\*p-valor $\leq$ 0,01; \*\*\*p-valor $\leq$ 0,001)

## Anexo 8: Efecto de la intervención en antropometría y parámetros bioquímicos según grado de obesidad

*Tabla 61. Evolución antropométrica tras 6 meses de intervención según grado de obesidad*

		Inicial (n=74)	6 meses (n=74)	Diferencia	p-valor	TE
<b>z IMC</b>	Moderada	2,57±0,25	2,39±0,31	-0,18±0,24	<0,001 <sup>a</sup>	-0,75
	Grave	3,62±0,41	3,26±0,49	-0,35±0,23 <sup>***</sup>	<0,001 <sup>a</sup>	-1,52
<b>z Talla</b>	Moderada	0,79±1,23	0,66±1,20	-0,13±0,15	<0,001 <sup>a</sup>	-0,87
	Grave	1,10±1,22	1,01±1,22	-0,10±0,20	0,033 <sup>b</sup>	-0,50
<b>z PB</b>	Moderada	2,69±0,71	2,57±0,65	-0,12±0,51	ns <sup>a</sup>	-0,24
	Grave	4,08±1,10	3,82±0,88	-0,26±0,81	ns <sup>a</sup>	-0,32
<b>z PT</b>	Moderada	2,75±0,56	2,44±0,65	-0,30±0,58	0,005 <sup>a</sup>	-0,52
	Grave	3,53±1,20	2,67±0,75	-0,86±0,94 <sup>*c</sup>	0,001 <sup>a</sup>	-0,91
<b>z PSE</b>	Moderada	3,21±0,87	3,05±0,79	-0,16±0,73	ns <sup>a</sup>	-0,22
	Grave	5,00±1,64	3,78±1,01	-1,22±1,27 <sup>***c</sup>	0,001 <sup>a</sup>	-0,96
<b>%GC</b>	Moderada	44,8±6,1	43,3±5,8	-1,51±5,47	ns <sup>a</sup>	-0,28
	Grave	50,6±9,1	43,5±5,7	-7,07±6,24 <sup>***c</sup>	<0,001 <sup>a</sup>	-1,13
<b>z CC</b>	Moderada	6,18±1,57	5,95±1,30	-0,24±0,88	ns <sup>a</sup>	-0,27
	Grave	7,54±1,38	7,10±1,00	-0,45±0,93	0,028 <sup>a</sup>	-0,48
<b>ICT</b>	Moderada	0,63±0,03	0,62±0,03	-0,01±0,02	0,016 <sup>a</sup>	-0,50
	Grave	0,68±0,04	0,66±0,04	-0,02±0,03	0,003 <sup>a</sup>	-0,67

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricipital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Obesidad moderada vs. obesidad grave (♦p-valor≤0,05; ♦♦p-valor≤0,01; ♦♦♦p-valor≤0,001)

**Tabla 62. Evolución antropométrica tras 12 meses de intervención según grado de obesidad**

		Inicial (n=54)	12 meses (n=54)	Diferencia	p-valor	TE
<b>z IMC</b>	Moderada	2,60±0,24	2,37±0,38	-0,23±0,27	<0,001 <sup>a</sup>	-0,85
	Grave	3,66±0,42	3,19±0,50	-0,47±0,29 <sup>**c</sup>	<0,001 <sup>a</sup>	-1,62
<b>z Talla</b>	Moderada	0,79±1,30	0,62±1,29	-0,17±0,23	<0,001 <sup>a</sup>	-0,74
	Grave	1,09±1,28	0,95±1,30	-0,14±0,23	0,006 <sup>a</sup>	-0,61
<b>z PB</b>	Moderada	2,85±0,82	2,54±0,82	-0,31±0,63	0,008 <sup>a</sup>	-0,49
	Grave	3,94±1,11	3,27±0,90	-0,68±0,87	0,004 <sup>a</sup>	-0,78
<b>z PT</b>	Moderada	2,71±0,74	2,27±0,73	-0,44±0,76	0,003 <sup>a</sup>	-0,58
	Grave	3,37±1,32	2,64±0,99	-0,74±1,02	0,007 <sup>a</sup>	-0,73
<b>z PSE</b>	Moderada	3,10±0,68	3,87±0,67	-0,22±0,88	ns <sup>a</sup>	-0,25
	Grave	4,90±1,74	3,60±1,10	-1,30±1,50 <sup>*c</sup>	0,003 <sup>a</sup>	-0,87
<b>%GC</b>	Moderada	44,0±5,9	41,7±6,3	-2,27±5,31	0,016 <sup>a</sup>	-0,43
	Grave	49,2±9,0	44,8±7,3	-4,43±6,16	0,008 <sup>a</sup>	-0,72
<b>z CC</b>	Moderada	6,31±1,44	6,04±1,66	-0,27±1,16	ns <sup>a</sup>	-0,23
	Grave	7,30±1,31	7,04±1,75	-0,26±1,35	ns <sup>a</sup>	-0,19
<b>ICT</b>	Moderada	0,63±0,03	0,62±0,04	-0,01±0,03	ns <sup>a</sup>	-0,33
	Grave	0,67±0,04	0,66±0,05	-0,02±0,04	ns <sup>a</sup>	-0,50

ICT: índice cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal; TE: tamaño del efecto; zIMC: z-score índice de masa corporal; zCC: z-score circunferencia de la cintura; zPB: z-score perímetro del brazo; zPT: z-score pliegue tricípital; zPSE: z-score pliegue subescapular; zTalla: z-score de la talla

<sup>a</sup> t-student para muestras relacionadas; <sup>b</sup> Wilcoxon; <sup>c</sup> t-student para muestras independientes; <sup>d</sup> U de Mann-Whitney

♦ Obesidad moderada vs. obesidad grave (\*p-valor≤0,05; \*\*p-valor≤0,01; \*\*\*p-valor≤0,001)