



**Universitat de les
Illes Balears**

**AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT D'UN
TRACTAMENT PRECOÇ CENTRAT EN LA
NUTRICIÓ I L'ACTIVITAT FÍSICA PER LA
PREVENCIÓ DE L'OBESITAT INFANTIL**

Maria Magdalena Quetglas Llabrés

(Grau en Bioquímica, 2019, Universitat de les Illes Balears)

Memòria del Treball de Final de Màster

Màster Universitari de Nutrició i Alimentació Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Juny, 2020

Signatures

Autor Maria Magdalena Quetglas Llabrés

[juny de 2020]

Certificat per Antoni Sureda Gomila

Tutor del Treball

Acceptat Josep Antoni Tur Marí

Director del Màster Universitari de Nutrició i Alimentació Humana

RESUM

L'obesitat consisteix en una acumulació de grassa corporal que comporta un sobrepès (IMC \leq 30 Kg/m²) associada a una ingesta excessiva de nutrients. Aquesta malaltia és multifactorial i s'ha convertit en una pandèmia en creixement durant les darreres dècades. La prevalença durant els anys 2015 i 2016 va ser d'un total de 650 milions d'adults i 107,7 milions d'infants, el que equival a una afectació global d'un 13% i un 5% respectivament. Espanya és un dels països d'Europa amb una major prevalença de sobrepès durant la infància. Els factors genètics modulats per factors determinants socials i psicològics pre- i post-natals tenen una gran influència sobre l'obesitat. En la infància i en l'adolescència, l'obesitat es defineix com un IMC per damunt del percentil 97 basat en l'edat i sexe segons les corbes establertes pel Grup Internacional d'Obesitat. Encara que no s'observen diferències entre sexes abans dels 20 anys en la prevalença d'obesitat, a partir d'aquesta edat els homes passen a tenir una major prevalença respecte les dones. Els nins obesos tenen més d'un 50% de probabilitats de convertir-se en adults obesos i, per tant, de desenvolupar malalties relacionades com la hipertensió, dislipèmies i diabetis de tipus 2. Factors ambientals com la reducció de l'activitat física i l'augment de les activitats sedentàries poden afavorir un augment de la ingesta calòrica i/o a una disminució de la despesa calòrica. L'obesitat es caracteritza també per una resistència a la insulina i un estat d'inflamació crònic de baix nivell o subclínic associat a un estrès oxidatiu degut a l'expansió del propi teixit adipós. Aquesta situació d'inflamació de baix grau es deu a una disminució dels mecanismes antiinflamatoris i a un augment dels estímuls proinflamatoris que provoca la situació de l'expansió del teixit adipós. L'objectiu del treball és veure si el grup d'intervenció; on els pares rebran diferents sessions on es parlarà sobre hàbits alimentaris saludables, la importància de la pràctica d'activitat física i tècniques en el control emocional; serà més efectiu que l'atenció estàndard per disminuir els valors de l'índex de massa corporal (IMC).

PARAULES CLAU

Obesitat, obesitat infantil, sobrepès, estrès oxidatiu, procés inflamatori, prevenció

ABSTRACT

Obesity is an accumulation of overweight body mass ($BMI \leq 30 \text{ Kg} / \text{m}^2$) associated with excessive nutrient intake. The disease is multifactorial and has become a growing pandemic in recent decades. The prevalence during 2015 and 2016 was a total of 650 million adults and 107.7 million children, which is equivalent to a global impact of 13% and 5%, respectively. Spain is one of the countries in Europe with the highest prevalence of overweight during childhood. Genetic factors modulated by pre- and post-natal social and psychological determinants have a major influence on obesity. In childhood and adolescence, obesity is defined as a BMI above the 97th percentile based on age and sex according to the curves established by the International Obesity Group. Although no gender differences are observed in the prevalence of obesity before age 20, from this age on, men become more prevalent than women. Obese children are more than 50% more likely to become obese adults and, thus, develop relationship diseases such as hypertension, dyslipidaemia, and type 2 diabetes. Environmental factors such as reduced physical activity and increased sedentary activities may lead to increased caloric intake and / or reduced caloric expenditure. Obesity is also characterized by insulin resistance and a low or subclinical chronic inflammatory state associated with oxidative stress due to the expansion of the adipose tissue itself. This low-grade inflammation situation is due to a decrease in anti-inflammatory mechanisms and an increase in pro-inflammatory stimuli that results in the expansion of adipose tissue. The aim of the work is to see if the intervention group; where parents will receive different sessions on healthy eating habits, the importance of physical activity and techniques on emotional control; will be more effective than standard care for lowering body mass index (BMI) values.

KEY WORDS

Obesity, childhood obesity, overweight, oxidative stress, inflammatory process, prevention

ÍNDEX

1. ANTECEDENTS	1
1.1. OBESITAT	1
1.2. BIOMARCADORS RELACIONATS AMB L'ESTRÈS OXIDATIU I EL PROCÉS INFLAMATORI	3
1.3. DIETA SALUDABLE I ACTIVITAT FÍSICA	5
2. BIBLIOGRAFIA	6
3. HIPÒTESIS DEL TREBALL	11
4. OBJECTIUS	11
4.1. OBJECTIUS GENERALS	11
4.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.....	12
5. MATERIAL I MÈTODES	12
5.1. DISSENY DE L'ESTUDI	12
5.2. SUBJECTES D'ESTUDI.....	13
5.3. MIDA MOSTRAL.....	15
5.4. VARIABLES.....	15
<i>Variable primària</i>	15
<i>Variables secundàries</i>	15
5.5. ASPECTES ÈTICS	17
5.6. ANÀLISI DE DADES	18
5.7. LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	18
6. PLA DE TREBALL I CALENDARI D'ACTUACIÓ	19
6.1. PLA DE TREBALL I CALENDARI PER A L'OBTENCIÓ DE MOSTRES	20
<i>Sang</i>	20
<i>Orina</i>	20
7. ANNEXES	21
ANNEX 1: QÜESTIONARI SOBRE EL COMPORTAMENT ALIMENTARI INFANTIL.....	21
ANNEX 2: QÜESTIONARI SOBRE LES PRÀCTIQUES ALIMENTÀRIES EN EL COMPORTAMENT DELS PARES.....	22

1. ANTECEDENTS

1.1. Obesitat

L'obesitat és una pandèmia en continu creixement que consisteix en un estat de sobrenutrició on la ingesta excessiva de nutrients provoca una acumulació de grassa corporal i, per tant, un estat de sobrepès perjudicial per a la salut [1,2]. A més, durant les darreres dècades la societat ha anat adoptant un estil de vida més sedentari amb dietes poc saludables [3]. L'obesitat es tracta d'una malaltia multifactorial que pot venir donada per causes genètiques, ambientals i d'estil de vida sedentaris que s'han associat a una menor esperança de vida [4]. Des d'un punt de vista antropomètric, una persona és diagnosticada amb obesitat quan aquesta presenta un IMC (índex de massa corporal) igual a superior a 30 Kg/m². Aquest paràmetre clínic es pot complementar amb una impedanciometria on es fa una estimació de la composició corporal i del grau d'adipositat o amb la tècnica d'absorciometria de raig X de doble energia (DEXA) que permet estimar la massa de greix corporal, la massa de greix lliure i la massa òssia [5,6]. Els homes es consideren obesos quan presenten un 25% de grassa corporal mentre que les dones un 33% [5]. Estudis epidemiològics han identificat un IMC elevat, sobretot si va associat a un augment de greix visceral, com a factor de risc per a un conjunt de malalties cròniques no transmissibles [2]. En aquest sentit, el greix visceral, en comparació amb el greix subcutani, al ser més actiu es relaciona més amb una resposta inflamatòria sistèmica [7]. Actualment aquesta patologia afecta a un 20 – 30% de la població europea i estar directament relacionada amb el 80% de les diabetis mellitus de tipus 2 (DMT2), el 35% de les malalties cardíaques isquèmiques i el 55% hipertensió [8]. També pot donar lloc a afectacions renals cròniques, diversos tipus de càncers i una gran varietat de trastorns musculoesquelètics [9–11]. A més, s'ha vist com més de dos terços de les morts relacionades amb alt IMC van ser degudes a malalties cardiovasculars [1].

Es va estimar que durant els anys 2015 – 2016 un total de 650 milions d'adults i 107,7 milions d'infants eren obesos. El que equival a una prevalença global d'un 5% en infants i un 13% en adults que es veuen afectats per aquesta patologia [1,4]. Durant l'any 2012, la prevalença d'obesitat va ser d'un 22,9% al total de la població, afectant un 24,4% dels homes i a un 21,4% de les dones [12]. Espanya és un dels països d'Europa amb una major prevalença de sobrepès durant la infància [13]. A més a més, la taxa d'increment de l'obesitat infantil en molts països ha estat superior a la taxa d'augment de l'obesitat adulta [1]. Es tracta d'un gran problema de la salut pública que durant els darrers anys la incidència d'aquesta malaltia s'ha vist distribuïda de forma desigual dins els països i les poblacions [14].

L'obesitat, al ser un problema multifactorial, es pot veure afectada de forma notable per factors genètics modulats per factors determinants socials i psicològics pre- i post-natals [15]. L'obesitat a la infància s'associa amb un IMC pre-conceptiu matern ≥ 30 kg/m², un augment de pes gestacional excessiu i diabetis gestacional. A més, els infants prematurs per causa de mares fumadores o d'un pes insuficient també presenten un major risc de patir malalties metabòliques i d'obesitat durant la infància [16]. Durant la infància, i de forma semblant a la edat adulta, la obesitat també es relaciona amb un major risc a presentar complicacions hepàtiques, problemes musculoesquelètics a les extremitats inferiors, baix grau sistèmic d'inflamació, trastorns metabòlics, pressió arterial alta, dislipèmia i trastorns mentals, etc. A llarg termini tots aquests factors poden donar lloc a una discapacitat i a una mort prematura [17].

Aquest excés de pes durant la infància i adolescència continua essent un dels temes més importants de la salut mundial. En aquest sentit s'estima que durant l'any 2016 40 milions d'infants menors de 5 anys i 330 milions d'al·lots d'entre 5 i 19 anys presentaven sobrepès o bé estaven obesos (Figura 1) [17]. En la infància i en l'adolescència, l'obesitat es defineix com un IMC per damunt del percentil 97 basat en l'edat i sexe segons les corbes establertes pel Grup Internacional d'Obesitat [15]. Encara que no s'han observat diferències de sexe en la prevalença d'obesitat abans dels vint anys [1].

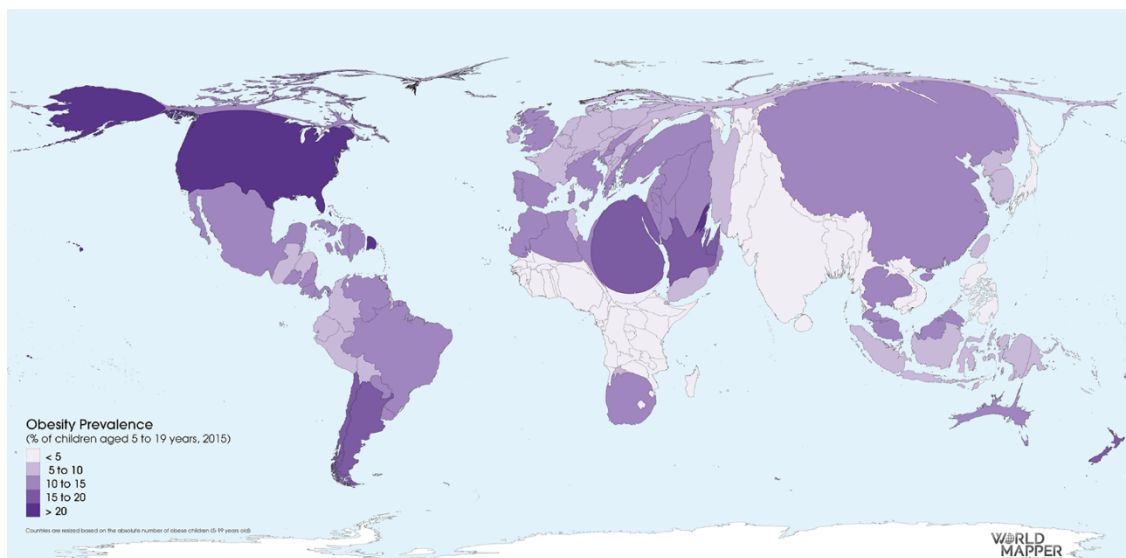


Figura 1. Prevalença de l'obesitat infantil d'entre 5 i 19 anys a nivell mundial durant l'any 2015. Segons la OMS, la major prevalença amb un 15% la tenen 22 països en desenvolupament amb l'excepció d'economies desenvolupades i emergents com els Estats Units d'Amèrica, Nova Zelanda, Xile, Argentina i Emirats Àrabs Units. El camp mitjà presenta 5-15% on es troben tots els estats de la Unió Europea. En l'extrem més baix, per sota del 5% de prevalença d'obesitat, es troben els països més pobres del món.

Els nins obesos tenen més d'un 50% de probabilitats de convertir-se en adults obesos i per tant de desenvolupar malalties relacionades com la hipertensió, dislipèmies i DMT2 [14]. Factors ambientals com la reducció de l'activitat física i l'augment de les activitats sedentàries poden donar lloc a un augment de la ingesta calòrica i/o a una disminució de la despesa calòrica [14].

1.2. Biomarcadors relacionats amb l'estrès oxidatiu i el procés inflamatori

Una ingesta calòrica excessiva durant un temps prolongat indueix un increment dels cúmuls de greix als adipòcits. Aquest augment del teixit adipós provoca una hipertròfia i hiperplàsia que pot donar lloc a una hipòxia del teixit si la velocitat de l'angiogènesi no és suficient per a cobrir les necessitats del teixit en expansió [18,19]. Aquesta situació de privatització de l'oxigen pot donar lloc a desencadenar l'activació de diferents respostes cel·lulars entre les que s'inclou l'estrès oxidatiu, l'estrès del reticle endoplasmàtic i la inflamació [18].

La insulina és una hormona secretada per les cèl·lules β pancreàtiques com a resposta a la glucosa, i s'ha vist com no només regula la homeòstasi de la glucosa sinó que també s'ha vist com té un paper important en el metabolisme de proteïnes i lípids [18]. La resistència a la insulina consisteix en una disminuïda capacitat de la insulina per a dur a terme les seves funcions fisiològiques normals. En un primer moment es produeix una hipersecreció d'insulina el que manté baix control la glucèmia. Però en el moment en que les cèl·lules beta pancreàtiques deixen de mantenir aquesta situació de hipersecreció d'insulina, la concentració d'aquesta hormona disminueix [18].

En la infància, l'obesitat és el factor principal que determina la reducció de la sensibilitat a la insulina, la qual es pot recuperar mitjançant una pèrdua de pes [20]. L'augment de l'adipositat està associat en la majoria dels nens amb cert grau de resistència a la insulina i que és el predictor més fort de la presència de factors de risc cardiovascular en aquesta edat. L'impacte del dipòsit de lípids en els teixits sensibles a la insulina, com el fetge i el múscul esquelètic, es relaciona amb la capacitat dels derivats d'àcids grassos per inhibir elements de la via de transducció de senyals d'insulina [20].

La resistència a la insulina és una característica destacada de l'obesitat que promou un augment de l'estrès oxidatiu [21]. Una situació d'estrès oxidatiu apareix quan es produeix un desequilibri de la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) i de defenses antioxidants [22]. Aquest desequilibri provoca la presència d'un excés ROS que pot induir dany a diferents components cel·lulars com lípids, proteïnes i ADN i inclús induir l'activació de processos apoptòtics [23]. Per contra, en condicions fisiològiques normals, les ROS es troben en unes concentracions baixes degut a l'equilibri que hi ha entre la seva producció i la seva eliminació per enzims antioxidants

com la catalasa (CAT), la superòxid dismutasa (SOD), glutatió peroxidasa (GPx), glutatió reductasa (GRd) i altres antioxidants no enzimàtics com el glutatió o les vitamines C i E [24].

La sobreproducció de ROS es deu generalment a un augment de l'activitat de les NAD(P)H oxidases en cèl·lules endotelials, musculars llisses i mesangials renals activada per les altes concentracions de glucosa. Aquesta activació és depenent de la proteïna quinasa C (PKC) que augmenta paral·lelament amb el diacilglicerol (DAG). L'activació de la via DAG-PKC a les cèl·lules vasculares es veu relacionada amb la disfunció de les parets vasculares [25,26]. L'activació de la PKC indueix l'expressió de gens que codifiquen per a molècules d'adhesió a la paret del vas com la molècula d'adhesió intercel·lular-1 (ICAM-1) i la molècula d'adhesió vascular endotelial-1 (VCAM-1) que promouen el reclutament de cèl·lules inflamatòries i la deposició de lípids a la capa íntima de l'artèria [27,28].

Les adipoquines són hormones secretades pels adipòcits per modular el metabolisme del teixit adipós. Aquestes adipoquines poden classificar-se en proinflamatòries com la leptina, la resistina, el factor de necrosi tumoral α (TNF α) i l'inhibidor activador de plasminògen-1 (PAI-1) i antiinflamatòries com l'adiponectina [29]. L'expansió del teixit adipós promou l'augment en la producció d'adipoquines proinflamatòries i en fases posteriors de adipoquines antiinflamatòries [30]. Una persona quan presenta obesitat, els greixos acumulats incrementen la producció de PAI-1 i de TNF α el que es relaciona amb el desenvolupament de la trombosi i amb una resistència a la insulina respectivament. A més, es dona una disminució de l'adiponectina que provoca una resistència a la insulina [29]. S'han reconegut nous biomarcadors que identifiquen el risc cardiovascular en pacients obesos, com la disminució de l'adiponectina circulant i de les resolvines i l'augment de la proteïna C reactiva [21]. Les resolvines són sintetitzades a partir d'àcids grassos essencials n-3 i estimulen la resolució activa de la inflamació aguda [31]. Concretament les de la sèrie D (RvD1 i RvD2) són mediadores que contraresten tant la producció local d'adipoquines com l'acumulació de monòcits en la inflamació adiposa induïda per l'obesitat millorant l'expressió i la secreció d'adiponectina i disminuint de la secreció d'adipoquines i citocines proinflamatòries [31].

L'obesitat es caracteritza per un estat d'inflamació crònic de nivell baix associat a un estrès oxidatiu degut a l'expansió del teixit adipós [30,32]. Aquesta situació d'inflamació de baix grau es deu a una disminució dels mecanismes antiinflamatoris i a un augment dels estímuls proinflamatoris [33]. En el procés d'expansió del teixit adipós, el grau d'infiltració de macròfags del teixit adipós augmenta i es produeix un canvi en la seva polarització que passen de ser de tipus M2, amb un perfil secretor antiinflamatori, a ser de tipus M1, amb un perfil secretor proinflamatori [34]. Els macròfags de tipus M1 són els responsables de l'expressió de la majoria

de les citocines proinflamàtores i de les molècules implicades en el reclutament de més macròfags i altres cèl·lules immunitàries com els neutròfils al teixit, fet que amplifica l'activació de les vies inflamàtores [35]. Aquesta situació promourà l'alliberació de mediadors inflamatoris com la interleuquina-6 (IL-6), TNF α i la proteïna quimioattractant de monòcits 1 (MCP-1) que donaran lloc a una hipòxia que pot acabar amb necrosi dels adipòcits. Aquesta necrosi produirà una difusió de la inflamació sistèmica, que juntament amb la mala regulació en la producció d'adipocitocines i la hipertròfia són considerats la causa del desenvolupament de la resistència a la insulina i la diabetis tipus 2 [19,21].

1.3. Dieta saludable i activitat física

Durant les darreres dècades, gran part de la societat ha adoptat un nou d'estil de vida més sedentari amb dietes poc saludables, el que s'ha vist relacionat amb l'augment de la prevalença d'obesitat, DMT2 i síndrome metabòlica [3,36]. La dieta, a més d'influir en els nivells de glucosa i lípids, també modula el grau d'estrès oxidatiu i la inflamació [37]. Una dieta rica de carn vermella, productes lactis, àcids grassos saturats, midó refinat, aliments i begudes alts amb sucres afegits i pobre en verdures, fruites, fruits secs, llegums i cereals integrals promou una producció excessiva de citocines proinflamàtores i una disminució de citocines antiinflamàtores que dona lloc a l'activació del sistema immunitari innat. Aquest desequilibri de citocines impulsa l'aparició d'un entorn proinflamatori que promou una disfunció endotelial i, per tant, un major risc de patir malalties coronàries [3,36].

La dieta mediterrània caracteritzada per un alt consum de fruites, verdures, llegums, marisc i oli d'oliva i un baix consum en carns vermelles, sucres, greixos saturats és rica en antioxidants naturals, fibra, vitamines, minerals i greixos insaturats. Així, sembla prometedora que una dieta amb fonts saludables de proteïnes, hidrats de carboni i greixos associada a una activitat física regular sigui essencial per tal de combatre l'obesitat [36,37]. Encara que durant les darreres dècades les pautes dietètiques es basen en una alimentació amb baixos continguts de greix, la obesitat ha seguit sent una dada alarmant [37]. El consum de fruites i vegetals, tant d'adults com en joves, segueix estant per sota dels nivells recomanats, i només el 24,5% dels adults i el 21,4% dels joves en consumeixen almenys cinc porcions diàries, mentre que el consum de cereals refinats i aliments ensucrats ha anat en augment [3].

Els nivells d'activitat física en nins i adolescents han disminuït notablement i de forma progressiva als darrers anys degut a que dedica més temps a comportaments sedentaris com ara mirar la televisió, navegar per internet i jugar a videojocs [38]. S'ha vist, com aquestes conductes sedentàries estan associades a problemes de salut com malalties cròniques i lesions

musculoesquelètiques [40], a un augment del risc d'augmentar el pes, de síndrome metabòlica, diabetis i malalties cardiovasculars [40].

La pràctica d'exercici físic és molt recomanada pels múltiples beneficis per a la salut, ja que indueix una disminució de marcadors de dany per estrès oxidatiu i l'augment de respostes antioxidants [41]. La reducció del pes a través de l'exercici i la dieta disminueix el volum i el nombre d'adipòcits [42]. La pràctica d'activitat física també redueix el nombre de cèl·lules endotelials i de macròfags que s'allotgen dins del teixit adipós que produeixen mediadors proinflamatoris. L'augment de la producció de mediadors antiinflamatoris per adipòcits i la disminució de la producció hepàtica de fibrinògens i altres mediadors proinflamatoris són altres conseqüències de la reducció del pes induïda per l'exercici. La pèrdua de pes també influeix en el sistema immune reduint el nombre de cèl·lules mononuclears en la circulació; aquestes són fonts importants de citoquines proinflamatòries [42].

S'ha vist com una identificació primerenca dels factors de risc per a l'obesitat infantil podrien ajudar a establir tractaments clínics adequats i específics [14]. A més, la combinació de dieta, exercici, factors fisiològics i factors psicològics són de gran importància en el control i prevenció d'obesitat infantil. Per tant, es necessari la prevenció primària, és a dir, la tasca d'educar al nin i a la família per tal de fomentar la dieta i l'activitat física [43].

2. BIBLIOGRAFIA

1. GBDO, C.; A, A.; MH, F.; MB, R.; P, S.; K, E. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* **2017**, *377*, 13–27.
2. Mathur, P.; Pillai, R. Overnutrition: Current scenario & combat strategies. *Indian J. Med. Res.* **2019**, *149*, 695.
3. Esposito, K.; Giugliano, D. Diet and inflammation: A link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* **2006**, *27*, 15–20.
4. Cercato, C.; Fonseca, F.A. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2019**, *11*, 1–15.
5. Barbany, M.; Foz, M. Obesidad: Concepto, clasificacion y diagnostico. *An. Sist. Sanit. Navar.* **2008**, *31*, 7–16.
6. Anzolin, C.C.; Silva, D.A.S.; Zanuto, E.F.; Cayres, S.U.; Codogno, J.S.; Junior, P.C.; Machado, D.R.L.; Christofaro, D.G.D. Accuracy of different cutoff points of body mass index to identify overweight according to body fat values estimated by DEXA. *J Pediatr* **2017**, *93*,

58–63.

7. Moreira, G.C.; Cipullo, J.P.; Ciorlia, L.A.S.; Cesarino, C.B.; Vilela-Martin, J.F. Prevalence of metabolic syndrome: Association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PLoS One* **2014**, *9*.
8. Cuschieri, S.; Mamo, J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med.* **2016**, *4*, 205031211667040.
9. Singh, G.M.; Danaei, G.; Farzadfar, F.; Stevens, G.A.; Woodward, M.; Wormser, D.; Kaptoge, S.; Whitlock, G.; Qiao, Q.; Lewington, S.; et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: A pooled analysis. *PLoS One* **2013**, *8*, e65174.
10. Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D.; Grosse, Y.; Bianchini, F.; Straif, K. Body fatness and cancer - Viewpoint of the IARC working group. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 794–798.
11. Jiang, L.; Rong, J.; Wang, Y.; Hu, F.; Bao, C.; Li, X.; Zhao, Y. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Jt. Bone Spine* **2011**, *78*, 150–155.
12. Gutiérrez-Fisac, J.L.; Guallar-Castillón, P.; León-Muñoz, L.M.; Graciani, A.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes. Rev.* **2012**, *13*, 388–392.
13. Vilallonga, R.; Moreno Villares, J.M.; Yeste Fernández, D.; Sánchez Santos, R.; Casanueva Freijo, F.; Santolaya Ochando, F.; Leal Hernando, N.; Lecube Torelló, A.; Castaño González, L.A.; Feliu, A.; et al. Initial Approach to Childhood Obesity in Spain. A Multisociety Expert Panel Assessment. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 997–1006.
14. Scudiero, O.; Pero, R.; Ranieri, A.; Terracciano, D.; Fimiani, F.; Cesaro, A.; Gentile, L.; Leggiero, E.; Laneri, S.; Moscarella, E.; et al. Childhood obesity: an overview of laboratory medicine, exercise and microbiome. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2019**, *0*.
15. Taytard, J.; Dubern, B.; Aubertin, G. Obesity in childhood: What are the respiratory risks? *Rev. Mal. Respir.* **2019**, *36*, 1139–1147.
16. Cuda, S.E.; Censani, M. Pediatric obesity algorithm: A practical approach to obesity diagnosis and management. *Front. Pediatr.* **2019**, *6*.
17. Di Cesare, M.; Sorić, M.; Bovet, P.; Miranda, J.J.; Bhutta, Z.; Stevens, G.A.; Laxmaiah, A.;

- Kengne, A.P.; Bentham, J. The epidemiological burden of obesity in childhood: A worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019, *17*, 212.
18. Ros Pérez, M.; Medina-Gómez, G. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinol. y Nutr.* **2011**, *58*, 360–369.
 19. Calder, P.C.; Ahluwalia, N.; Brouns, F.; Buetler, T.; Clement, K.; Cunningham, K.; Esposito, K.; Jönsson, L.S.; Kolb, H.; Lansink, M.; et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, S5–S78.
 20. Gepstein, V.; Weiss, R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **2019**, *10*, 1–7.
 21. Lopez-Sandoval, J.; Sanchez-Enriquez, S.; Rivera-Leon, E.A.; Bastidas-Ramirez, B.E.; Garcia-Garcia, M.R.; Gonzalez-Hita, M.E. Cardiovascular risk factors in adolescents: Role of insulin resistance and obesity. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. **2018**, *14*, 330–337.
 22. Masschelin, P.M.; Cox, A.R.; Chernis, N.; Hartig, S.M. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Front. Physiol.* **2020**, *10*, 1–8.
 23. Wu, M.-Y.; Yiang, G.-T.; Lai, T.-T.; Li, C.-J. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2018**, 1–12.
 24. Hutcheson, R.; Rocic, P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: The great exploration. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, 1–13.
 25. Weseler, A.R.; Bast, A. Oxidative stress and vascular function: Implications for pharmacologic treatments. *Curr. Hypertens. Rep.* **2010**, *12*, 154–161.
 26. Inoguchi, T. Protein Kinase C-Dependent Increase in Reactive Oxygen Species (ROS) Production in Vascular Tissues of Diabetes: Role of Vascular NAD(P)H Oxidase. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2003**, *14*, 227S – 232.
 27. Portilla, E.C.; Muñoz, W.; Sierra, C.H. Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis Cellular and molecular mechanisms of atherothrombosis. *Rev. Colomb. Cardiol.* **2014**, *21*, 35–43.
 28. Avogaro, A.; Kreutzenberg, S.V. d; Fadini, G. Endothelial dysfunction: Causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2008**, *82*, 94–101.
 29. Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama,

- O.; Makishima, M.; Matsuda, M.; Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* **2004**, *114*, 1752–1761.
30. Blancas-Flores, G.; Almanza-Pérez, J.C.; López-Roa, R.I.; Alarcón-Aguilar, F.J.; García-Marcedo, R.; Cruz, M. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* **2010**, *67*, 88–97.
 31. Clària, J.; Dalli, J.; Yacoubian, S.; Gao, F.; Serhan, C.N. Resolvin D1 and Resolvin D2 Govern Local Inflammatory Tone in Obese Fat1. *J Immunol* **2012**, *189*, 2597–2605.
 32. Selvaraju, V.; Ayine, P.; Fadamiro, M.; Babu, J.R.; Brown, M.; Geetha, T. Urinary Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Are Elevated in Obese Children and Correlate with a Marker of Endothelial Dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2019**.
 33. Torres, S.; Fabersani, E.; Marquez, A.; Gauffin-Cano, P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur. J. Nutr.* **2018**.
 34. Weisberg, S.P.; Leibel, R.L.; Anthony, W.; Jr, F.; Weisberg, S.P.; Mccann, D.; Desai, M.; Rosenbaum, M.; Leibel, R.L.; Ferrante, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue Find the latest version : Obesity is associated with. *J Clin Invest.* **2003**, *112*, 1796–1808.
 35. Chen, A.; Mumick, S.; Zhang, C.; Lamb, J.; Dai, H.; Weingarh, D.; Mudgett, J.; Chen, H.; MacNeil, D.J.; Reitman, M.L.; et al. Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes. Res.* **2005**, *13*, 1311–1320.
 36. Giugliano, D.; Ceriello, A.; Esposito, K. The Effects of Diet on Inflammation. Emphasis on the Metabolic Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *48*, 677–685.
 37. Giugliano, D.; Maiorino, M.I.; Bellastella, G.; Esposito, K. More sugar? No, thank you! The elusive nature of low carbohydrate diets. *Endocrine* **2018**, *61*, 383–387.
 38. Wright, S.M.; Aronne, L.J. Causes of obesity. *Abdom. Imaging* **2012**, *37*, 730–732.
 39. Lurati, A.R. Health Issues and Injury Risks Associated With Prolonged Sitting and Sedentary Lifestyles. *Work. Heal. Saf.* **2018**, *66*, 285–290.
 40. Matthews, C.E.; Chen, K.Y.; Freedson, P.S.; Buchowski, M.S.; Beech, M.; Pate, R.R.; Troiano, R.P. Amount of Time Spent in Sedentary Behaviors in the United States, 2003–2004. *Am. J. Epidemiol.* **2008**, *167*, 875–881.
 41. Poblete-Aro, C.; Russell-Guzmán, J.; Parra, P.; Soto-Muñoz, M.; Villegas-González, B.; Cofré-Bola-Dos, C.; Herrera-Valenzuela, T. Efecto del ejercicio físico sobre marcadores de

- estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Med. Chil.* **2018**, *146*, 362–372.
42. Golbidi, S.; Laher, I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J. Diabetes Res.* **2014**, *2014*.
 43. Sanyaolu, A.; Okorie, C.; Qi, X.; Locke, J.; Rehman, S. Childhood and Adolescent Obesity in the United States: A Public Health Concern. *Glob. Pediatr. Heal.* **2019**, *6*.
 44. Holmbäck, U.; Fridman, J.; Gustafsson, J.; Proos, L.; Sundelin, C.; Forslund, A. Overweight more prevalent among children than among adolescents. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **2007**, *96*, 577–581.
 45. Reinehr, T.; Kleber, M.; Lass, N.; Toschke, A.M. Body mass index patterns over 5 y in obese children motivated to participate in a 1-y lifestyle intervention: Age as a predictor of long-term success. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 1165–1171.
 46. Cole, T.J.; Lobstein, T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr. Obes.* **2012**, *7*, 284–294.
 47. Wardle, J.; Guthrie, C.A.; Sanderson, S.; Rapoport, L. Development of the children's eating behaviour questionnaire. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* **2001**, *42*, 963–970.
 48. Carnell, S.; Wardle, J. Measuring behavioural susceptibility to obesity: Validation of the child eating behaviour questionnaire. *Appetite* **2007**, *48*, 104–113.
 49. Sleddens, E.F.C.; Kremers, S.P.J.; Thijs, C. The Children's Eating Behaviour Questionnaire: Factorial validity and association with Body Mass Index in Dutch children aged 6-7. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2008**, *5*, 1–9.
 50. Spence, J.C.; Carson, V.; Casey, L.; Boule, N. Examining behavioural susceptibility to obesity among Canadian pre-school children: The role of eating behaviours. *Int. J. Pediatr. Obes.* **2011**, *6*, 501–507.
 51. Musher-Eizenman, D.; Holub, S. Comprehensive feeding practices questionnaire: Validation of a new measure of parental feeding practices. *J. Pediatr. Psychol.* **2007**, *32*, 960–972.
 52. Warkentin, S.; Mais, L.A.; Latorre, M.D.R.D.D.O.; Carnell, S.; Taddei, J.A.D.A.C. Validation of the comprehensive feeding practices questionnaire in parents of preschool children in Brazil. *BMC Public Health* **2016**, *16*, 1–12.

3. HIPÒTESIS DEL TREBALL

Al llarg de les darreres dècades s'ha produït un augment progressiu i notable dels nivells d'obesitat infantil, tot i això, l'eficàcia a l'hora de gestionar l'obesitat infantil en els centres d'atenció sanitària no és gaire coneguda [44]. Algunes evidències conclouen que les intervencions individualitzades per reduir adipositat foren efectives en la primera infància (≤ 5 anys), encara que els resultats presenten importants limitacions derivades de l'alt grau d'heterogeneïtat entre els individus. Els resultats dels estudis, sí que posen de manifest com el tractament precoç durant la infància pot tenir més èxit que el tractament posterior a ella. La primera evidència de l'eficàcia de la intervenció infantil es va trobar en un estudi que va reportar resultats a llarg termini d'un grup de més de 600 nens tractats per obesitat a Alemanya [45]. En aquest estudi, els nens del grup d'edat més jove (4-7 anys) van demostrar clarament la disminució més alta dels índex de desviació estàndard corporal (IMC SDS) als 5 anys de seguiment després de completar el tractament.

La hipòtesi que es planteja és que, una intervenció que consta de diferents sessions on s'instruirà als pares sobre hàbits alimentaris saludables, la importància de la pràctica d'activitat física i tècniques per ajudar-los en el control emocional serà més efectiva per disminuir els valors de l'índex de massa corporal (IMC) en comparació amb l'atenció estàndard. La hipòtesi de l'estudi és que la intervenció dirigida a promoure canvis en els patrons dietètics i la pràctica d'activitat física permetrà reduir el grau de sobrepès/obesitat dels nens que es reflectirà també amb canvis en metabòlits plasmàtics, en PBMCs i en orina, que serviran com a biomarcadors. A priori sembla raonable pensar que els pares acceptaran aquestes sessions d'ajuda al estar enfocades al benestar dels seus fills.

4. OBJECTIUS

4.1. Objectius generals

L'objectiu general d'aquest estudi és avaluar l'efectivitat, la viabilitat i l'acceptació d'una intervenció sobre el sobrepès i l'obesitat en una població de famílies socialment diversa, mitjançant un assaig controlat aleatori, en el qual es compararan dues condicions per a el tractament de la sobrecàrrega i l'obesitat a nivell pre-escolar (2 a 6 anys).

4.2. Objectius específics

L'estudi té 5 objectius específics:

- **Objectiu específic 1:** Determinar l'efectivitat d'un programa de suport grupal de 10 setmanes només per a pares, centrat en les pràctiques de criança basades en l'evidència, durant 6 mesos (n = 50) en comparació amb l'atenció estàndard (n = 50) per l'excés de pes i obesitat en nens en edat preescolar. Avaluar el canvi en les puntuacions "X" de l'IMC després de 9 mesos de resultat primari. A més d'avaluar la influència dels factors sociodemogràfics en els resultats.
- **Objectiu específic 2:** Determinar si la intervenció pot millorar la composició corporal (circumferència de cintura), el comportament alimentari de l'infant i l'activitat física i les pràctiques d'alimentació dels pares en comparació amb el grup de control.
- **Objectiu específic 3:** Avaluar marcadors d'estrès oxidatiu i d'inflamació en el plasma, els PBMCs aïllats i en orina.
- **Objectiu específic 4:** Avaluar la viabilitat del reclutament (les facilitats i les barreres a les quals ens hem trobat per a trobar famílies que vulguin participar), el desgast i l'acceptabilitat, així com la satisfacció del pacient i de la família de la intervenció.

5. MATERIAL I MÈTODES

5.1. Disseny de l'estudi

Es realitzarà un assaig controlat aleatori paral·lel de dos braços prospectiu codificat. Després de l'avaluació inicial, els participants s'assignaran aleatòriament al grup intervenció o al grup control en una proporció 1:1.

En el **grup d'intervenció** (programa per a pares que es centra en la criança positiva) es realitza una intervenció als pares durant 10 sessions presencials amb el programa More and Less (ML).

A l'inici de l'estudi, als 3, 9, 15 i 21 mesos es prendran les mesures als infants de pes, longitud i cintura al centre de salut. A més, per part de l'equip de la UIB es realitzaran qüestionaris. I només a l'inici de l'estudi i als 21 mesos es prendran mostres de sang i orina.

El programa ML es basa en el programa de criança KEEP (Keeping Foster and Kin Parents Supported and Trained), un programa de capacitació en habilitats de criança basat en l'evidència que s'ha provat en múltiples entorns. El concepte clau de KEEP és donar suport als pares en pràctiques de criança basades en evidència positiva, especialment pel que fa al reforç positiu i

l'establiment de límits, per millorar la comunicació entre pares i fills i, per tant, disminuir les conductes problemàtiques dels nens en poblacions d'alt risc.

El programa ML es compon de 10 sessions setmanals que tenen una durada de 90 minuts cada una i està adaptat culturalment per adaptar-se a les famílies amb nens en edat pre-escolar amb sobrepès i obesitat (vegeu Taula 1). Per tant, s'ha inclòs el contingut sobre hàbits alimentaris saludables i activitat física, així com tècniques per ajudar els pares a regular el control emocional. Cadascuna de les sessions setmanals consisteix en una introducció teòrica a una habilitat de criança dels fills, després es discuteix l'enfocament de la sessió i es practica a través del joc de rols.

Els pares acudiran a les 10 sessions grupals que consisteixen en:

Sessió	Continguts
1	Benvinguda i descripció general
2	Menjar i joc: Quan més? Quan menys?
3	Els pares com a professors: cooperació i equilibri energètic
4	Els pares com a mestres: ensenyar als nins nous comportaments
5	Recompenses i incentius
6	Pre-ensenyança
7	Els pares com a mestres: estratègies d'ajustos de límits
8	Lluites de poder: evitar y manejar-les
9	Més suport - menys estrès
10	Resum: criança dels fills, menjar, jocs

Taula 1. Sessions setmanals del programa de suport als pares amb una durada de 90 minuts.

D'acord amb els canvis en les habilitats de criança basades en l'evidència en què s'enfoca el programa (per exemple, la configuració de límits) es modificaran les pràctiques de criança en situacions específiques (per exemple, les rutines de menjars). Per tant, aquest canvi influirà en l'entorn familiar de l'infant i, a llarg termini, influirà en el desenvolupament del pes de l'infant.

En el **grup control** es realitzarà educació sanitària estàndard, és a dir, el seguiment de l'infant pel / per la pediatre i el seu equip. A l'inici de l'estudi, als 3, 9, 15 i 21 mesos es prendran les mesures als infants de pes, longitud i cintura al centre de salut. A més, per part de l'equip de la UIB es realitzaran qüestionaris. I només a l'inici de l'estudi i als 21 mesos es prendran mostres de sang i orina.

5.2. Subjectes d'estudi

Les famílies (n = 100) amb nens de 2 a 6 anys amb sobrepès i obesitat seran reclutades de centres d'atenció primària de Mallorca (Illes Balears, Espanya). Els pares de cada un d'ells seran informats verbalment sobre l'estudi quan assisteixin a la revisió mèdica anual de l'infant i se'ls

demanarà si estan interessats en participar-hi. Si estan interessats, els pares rebran informació escrita sobre l'estudi i consentiment informat. Els pares podran realitzar qualsevol pregunta que puguin tenir respecte a l'estudi. Es programaran i realitzaran les avaluacions de referència per la presa de mesures inicials. Les famílies rebran un acceleròmetre per a mesurar l'activitat física de l'infant. Un cop completades les mesures de referència, l'investigador principal del grup de recerca assignarà a l'atzar els nins al grup d'intervenció (n = 50) o al grup control (n = 50) mitjançant una aplicació informàtica.

El grup d'intervenció consistirà en un programa de tractament grupal només per a pares (10 setmanes), que se centrarà en les pràctiques de criança basades en l'evidència seguides d'intervenció (6 mesos), que ofereixi suport per a un estil de vida saludable. El grup control, seguirà l'atenció estàndard pel sobrepès i l'obesitat en nens.

L'estudi es durà a terme en estreta col·laboració amb pediatres d'atenció primària. A més, es realitzaran entrevistes amb els pares als dos grups d'estudi per avaluar la viabilitat del reclutament (facilitadors i barreres), el desgast, l'acceptabilitat, així com la satisfacció del pacient i el cuidador de la intervenció.

Criteris d'inclusió:

- Infants de 2 a 6 anys amb sobrepès o obesitat segons límits internacionals.

Edat (anys)	Nins			Nines		
	BMI 25*	BMI 30*	BMI 35*	BMI 25*	BMI 30*	BMI 35*
2	18,36	19,99	21,20	18,09	19,81	21,13
2,5	18,09	19,73	20,95	17,84	19,57	20,90
3	17,85	19,50	20,75	17,64	19,38	20,74
3,5	17,66	19,33	20,61	17,48	19,25	20,65
4	17,52	19,23	20,56	17,36	19,16	20,62
4,4	17,43	19,20	20,60	17,27	19,14	20,67
5	17,39	19,27	20,79	17,23	19,20	20,85
5,5	17,42	19,46	21,15	17,25	19,36	21,16
6	17,52	19,76	21,69	17,33	19,62	21,61
6,5	17,67	20,15	22,35	17,48	19,96	22,19
7	17,88	20,59	23,08	17,69	20,39	22,88

Taula 2. Obesitat segons els límits internacionals [46].

- Que els pares tinguin la capacitat de comunicar-se en castellà o català prou bé per participar en la intervenció.
- Almenys un dels pares pot assistir a les reunions d'intervenció, en cas que siguin assignats a aquest grup, els dilluns (ja sigui de matí o tarda).
- No presenta malalties o síndromes amb criteris d'exclusió, és a dir, nens/es amb afeccions mèdiques subjacents que puguin influir en el pes i/o en l'estatura.

Criteris d'exclusió:

- Si l'infant pateix afeccions mèdiques subjacents.
- Si no es signa el consentiment informat.

5.3. Mida mostral

Segons els càlculs de potència, es necessiten 50 nens en cada grup (intervenció i control) (ajustat per un abandó del 14%) per detectar una diferència d'un 0,3 en els valors de l'IMC amb 80% de potència ($p < 0,05$) als 21 mesos de seguiment entre la intervenció i el grup control.

5.4. Variables

Variable primària

La variable primària seran els valors de l'IMC (Kg/m^2), que és l'indicador més utilitzat en els canvis de pes corporal en estudis d'obesitat pediàtrica, al temps que permet la comparació entre d'altres estudis. El pes (kg) i l'estatura (cm) dels nens s'enfrontaran utilitzant procediments estandarditzats i els valors de l'IMC es derivaran dels valors de referència específics de la seva edat i gènere. Aquesta variable es prendrà el dia de l'inici de l'estudi, als 3, 9, 15 i 21 mesos.

Variables secundàries

Dades sociodemogràfiques i situació familiar

Se'ls demanarà als pares que completin un qüestionari de treball per a l'infant i ells mateixos pel que fa a: edat (anys), sexe (masculí/femení), pes (kg) i talla (cm), estat de salut, país de naixement, ocupació, xarxa social, habitatge i responsabilitat de les tasques domèstiques, qualitat de vida percebuda i estat civil (a indicar). Les preguntes relacionades amb el nen inclouen: país de naixement, estat de salut, situació de vida, nombre de germans, hores per setmana en pre-escolar i comportament sedentari. Aquesta variable es prendrà només el dia de l'inici de l'estudi.

Circumferència de cintura

Es mesurarà la circumferència de cintura (cm) fins als 0.1 cm més propers, en el punt mig entre la costella inferior i la cresta ilíaca utilitzant una cinta inextensible. Aquesta variable es prendrà el dia de l'inici de l'estudi, als 3, 9, 15 i 21 mesos.

Comportament alimentari

Es mesurarà utilitzant el qüestionari sobre el comportament alimentari infantil, que constarà de 35 preguntes sobre estils alimentaris on s'indicarà la freqüència en una escala de Likert de cinc punts (mai, poques vegades, de vegades, sovint i sempre) (Annex 1) [47]. Es tracta d'un

qüestionari amb una alta fiabilitat interna i una bona validesa que ja s'ha utilitzat en altres estudis [48–50].

Comportament de criança

Es mesurarà utilitzant el qüestionari de pràctiques d'alimentació integral, que constarà de 35 preguntes sobre les pràctiques alimentaries relacionades en el comportament dels pares on s'indicarà la freqüència (totalment en desacord, alguna cosa en desacord, indiferent, una mica d'acord i completament d'acord) (Annex 2) [51]. Es tracta d'un qüestionari validat en preescolars brasilers [52].

Activitat física i comportament sedentari

S'avaluarà durant 7 dies consecutius amb l'acceleròmetre triaxial, el ActiGraph wGT3x-BT (www.ActiGraphcorp.com). Els nens portaran el ActiGraph al canell no dominant les 24 hores del dia. Els pares / cuidadors registraran quan el dispositiu hagi estat encesa i apagat i les activitats realitzades durant aquest temps, així com quan el nen es va anar al llit i es va despertar. Els moviments registrats s'utilitzaran per estimar el temps en diversos nivells d'activitat (per exemple, comportament sedentari, activitat física lleugera, etc.) mitjançant talls. Aquesta variable es prendrà el dia de l'inici de l'estudi, als 3, 9, 15 i 21 mesos.

Marcadors bioquímics en orina

- Nivells de malondialdehid (MDA) com a indicador de peroxidació lipídica.
- Nivells de 8-oxo-7,8-dihidro-guanosina (8-oxoGuo) i 8-oxo-7,8-dihidro-2 desoxiguanosina (8-oxodG) com indicadors de dany en l'ADN. Per realitzar aquestes determinacions, les mostres seran enviades al Departament de Farmacologia Clínica, Hospital Bispebjerg, Copenhaguen, Dinamarca.

Marcadors bioquímics en sang

De cada infant s'extrauran 2 tubs d'EDTA (tap lila) i 1 tub sense anticoagulant per a la bioquímica (tap vermell), ambdós d'un volum de 3 ml.

- Els tubs d'EDTA es portaran al laboratori del Grup de Nutrició Comunitària i Estrès oxidatiu, Edifici Guillem Colom, Universitat de les Illes Balears (Carretera de Valldemossa, km 7.5).
- El tub per a la bioquímica serà portat a l'Hospital Universitari Son Espases (Carretera de Valldemossa, 79, 07120 Palma).

A partir de les mostres de sang recollides el primer dia i després de 21 mesos de l'entrada a l'estudi s'obtidran plasma i PBMCs i valors de paràmetres de la bioquímica general.

Del primer tub d'EDTA s'obindrà el plasma (centrífuga de 1700 g 15 minuts a 18°C) per mesurar biomarcadors representatius de mediadors inflamatoris i d'estrès oxidatiu:

- Nivells plasmàtics de proteïna C reactiva (PCR) i LDL oxidades (oxLDL).
- Nivells de marcadors d'inflamació a plasma a través de kits d'ELISA: IL-6, TNF-alfa, i adiponectina.
- Nivells de malondialdehid (MDA) com a indicador de peroxidació lipídica.
- Activitat de la mieloperoxidasa com indicador del grau d'activació del sistema immune i d'un estat proinflamatori.

Del segon tub d'EDTA es realitzarà l'extracció de cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMCs) mitjançant centrifugacions en gradient de densitat utilitzant Ficoll® (Thermo Fisher) per mesurar biomarcadors representatius de productes inflamatoris i d'estrès oxidatiu:

- L'activitat d'enzims antioxidants (catalasa, superòxid dismutasa i glutatió peroxidasa) en PBMCs mitjançant tècniques espectrofotomètriques.
- Nivells de malondialdehid (MDA).
- Capacitat de produir ROS utilitzant el marcador fluorescent diclorfluoresceïna diacetat.

Del tub portat a l'Hospital Universitari Son Espases es determinarà la bioquímica general: glucèmia, nivells de triglicèrids, HDL, LDL i colesterol total.

Viabilitat, deserció i acceptabilitat de la intervenció

En entrevistes semiestructurades, s'avaluaran detalladament als facilitadors i les barreres de reclutament, així com a la intervenció i la viabilitat i acceptabilitat de l'atenció oferta. Tant els pares com els professionals de la salut han de ser entrevistats per personal capacitada en el grup d'investigació posterior a la intervenció. Les entrevistes es gravaran i es transcriuran totalment.

5.5. Aspectes ètics

El projecte s'ha redactat atenent les Normes de Bona Pràctica Clínica vigents a la Unió Europea i respectarà els principis recollits a la Guia de Bones Pràctiques en Recerca. Un cop aprovat el finançament de l'estudi, el protocol d'estudi es presentarà al Comitè d'Ètica de la Investigació de les Illes Balears (CEI-IB) per a la seva aprovació i tenint en compte els principis establerts en la Declaració d'Hèlsinki i els diferents requisits tant ètics com legals que s'estableixen en el reglament espanyol. D'aquesta manera, es lliurarà al participant i se li sol·licitarà la signatura del consentiment informat després d'haver explicat totes les premisses en relació a la seva participació en l'estudi. També es mantindrà en tot moment el secret professional i la protecció de les seves dades clíniques i personals.

Els riscos imposats per aquest projecte d'investigació són baixos; és a dir, la càrrega dels experiments per als subjectes d'investigació és limitada. Les mostres de sang seran preses per infermeres experimentades i s'utilitzarà una crema per reduir el dolor per reduir qualsevol molèstia.

5.6. Anàlisi de dades

Les dades seran transferits a una base de dades electrònica (Excel de Microsoft) per al seu processat. L'anàlisi dels resultats es realitzarà amb el paquet estadístic "Statistical package for Social Sciences" (SPSS), considerant un valor de $p < 0.05$ com a indicador d'una diferència significativa. Es realitzarà una estadística descriptiva de totes les variables, utilitzant mesures de centralització i dispersió per a les variables quantitatives i mesures de freqüència per a les variables categòriques. Les variables quantitatives seran analitzades amb el test Kolmogorov-Smirnov per determinar si les variables segueixen una distribució normal. Les variables de distribució normal s'expressaran com a mitjana \pm error estàndard i els que no tenen distribució normal s'expressaran com mitjana i rang. Per determinar la significació de les diferències entre els grups en el cas de les variables quantitatives, s'utilitzarà el test t-student o ANOVA per a mostres independents.

5.7. Limitacions de l'estudi

- La mida i les característiques de la mostra poden presentar poca significació estadística, el que es podria solucionar augmentant la mida de la mostra, a costa d'augmentar el temps de captació de participants.
- Abandonaments i ingressos hospitalaris dels participants durant la durada d'estudi, es tindran en compte per a propers grups quan aquest estable.
- La impossibilitat de doble cec. L'investigador coneixerà quins individus pertanyen al grup intervenció i quins al grup control.
- La no correcta realització dels qüestionaris.

6. PLA DE TREBALL I CALENDARI D'ACTUACIÓ

CALENDARI D'ACTUACIÓ PEL RECLUTAMENT			
Primera visita del reclutament		Segona visita del reclutament	
Equip de pediatria	<p>Prendre les mesures antropomètriques (pes, talla i circumferència de la cintura)</p> <p>Entregar als pares el consentiment informat i els kits d'orina i saliva amb les instruccions corresponents</p> <p>Citar als pares per una segona consulta on es durà firmat el consentiment informat, els kits d'orina i saliva realitzats i s'extraurà la sang a l'infant</p> <p>Introduir totes les dades a l'Excel corresponent</p>	<p>Recollir el consentiment informat firmat pels dos progenitors i entregar-los una còpia</p> <p>Recollir els kits d'orina i de saliva</p> <p>Extracció de dos tubs de sang d'EDTA de 3 ml</p>	
	Equip de dietistes	<p>Verificar els resultats i si es precís contactar amb el/la pediatra</p> <p>Aleatoritzar al participant segons el protocol</p> <p>Organitzar la citació dels pacients per a les sessions grupals o cites individuals</p> <p>Organitzar la recollida de mostres de sang, orina i saliva</p> <p>Preparar els acceleròmetres programats</p> <p>Posar-se en contacte amb la família per tal d'informar-los sobre al grup al que pertanyen i resoldre possibles dubtes</p>	<p>Intervenció</p> <p>Citar per a les sessions grupals</p> <p>Entregar qüestionaris de recompte de 24 hores i el de la imatge corporal</p> <p>Enviar per correu en format PDF la mida de les racions</p> <p>Entrega de l'acceleròmetre</p> <p>Els qüestionaris i l'acceleròmetre es retornarà a la següent sessió</p>

Una vegada l'infant ha entrat a l'estudi, als 3, 9 i 15 mesos l'equip de pediatria s'encarregarà de fer el seguiment de les mesures antropomètriques (pes, talla i circumferència de la cintura) i introduir-les a l'Excel corresponent. Mentre que l'equip de dietistes, als 3 mesos, donarà accés als pares de l'infant que està al grup d'intervenció a l'aplicació quan hagin acabat les 10 setmanes de sessions.

Als 21 mesos tant l'equip de pediatria com l'equip de dietistes repetiran el protocol que seguiren la primera i segona vista del reclutament per tal d'organitzar la recollida de mostres i la resolució dels qüestionaris.

6.1. Pla de treball i calendari per a l'obtenció de mostres

Totes les mostres biològiques seran etiquetades amb el número que li ha tocat a l'infant per pertànyer al grup control o intervenció.

Sang

L'extracció de dos tubs de sang d'EDTA de 3 ml i un tub de sang per a la bioquímica de també 3 ml la durà a terme l'equip de pediatria. Les mostres es guardaran dins una gelera portàtil amb gel i es portaran el mateix dia o bé al laboratori o bé a l'hospital de Son Espases. Sempre es realitzarà els dimarts.

Orina

Es recolliran tres mostres d'orina de l'infant tres dies en concret tal i com es mostra al full que se'ls entregarà als pares. Les orines seran congelades i dutes al centre de salut el dia de l'extracció de sang.



¿Qué día tengo que hacer pipi en el bote?
Quin dia he de fer pipi al pot?

LUNES <i>DILLUNS</i>	MARTES <i>DIMARTS</i>	MIÉRCOLES <i>DIMECRES</i>	JUEVES <i>DIJOUS</i>	VIERNES <i>DIVENDRES</i>	SÁBADO <i>DISSABTE</i>	DOMINGO <i>DIUMENGE</i>
	X			X		
X	<i>Entregar a primera hora en el centro de salud</i>					

Figura 2. Esquema dels tres dies de la recollida d'orina

7. ANNEXES

ANNEX 1: Qüestionari sobre el comportament alimentari infantil

Per favor, intentin contestar tots dos a les preguntes següents de la forma més sincera possible tenint en compte les característiques del seu fill/a. Indicant 1 si és “mai”, 2 si és “poques vegades”, 3 si és “de vegades”, 4 si és “sovint” i 5 si és “sempre”.

Preguntes		1	2	3	4	5
1	Li agrada menjar					
2	Menja quan està inquiet/a					
3	Té bon apetit					
4	S'acaba el plat ràpidament					
5	Mostra interès pels aliments					
6	Hem demana alguna cosa per beure					
7	Tendeix a rebutjar els aliments nous					
8	Menja poc a poc					
9	Menja menys quan està enfadat					
10	Li encanta provar aliments nous					
11	Menja menys quan està cansat					
12	Sempre està demanant alguna cosa per a menjar					
13	Menja més quan està enfadat/da					
14	Si li permetés, menjaria massa					
15	Menja més quan està ansiós					
16	Gaudeix menjant una gran varietat d'aliments					
17	Sempre deixa menjar dins el plat					
18	Sol tardar més de 30 minuts en acabar-se el plat					
19	Si li permetés, menjaria quasi tot el temps					
20	Espera amb ànsia l'hora de menjar					
21	Es sent ple/na abans d'acabar de menjar					
22	Li agrada menjar					
23	Menja més quan està content					
24	És difícil complaurer-lo amb el menjar					
25	Menja menys quan està alterat					
26	Quan menja, es sent ple/na aviat					
27	Menja més quan no té res més a fer					
28	Encara que estigui ple/na, troba espai per menjar els seus aliments preferits					
29	Si tingués l'oportunitat, beuria contínuament durant tot el dia					
30	Si ha menjat alguna cosa abans de les menjades, no es menja el que té en el plat					
31	Si pogués, sempre estaria bevent					
32	Li crida l'atenció provar aliments nous que no ha provat abans					
33	Diu que no li agrada el menjar, inclús abans de provar-lo					
34	Si pogués, sempre tindria algun aliment a la boca					
35	Menja cada vegada més poc a poc en les menjades					

ANNEX 2: Qüestionari sobre les pràctiques alimentàries en el comportament dels pares

Per favor, intentin contestar tots dos a les preguntes següents de la forma més sincera possible segons les pràctiques alimentàries relacionades en el vostre comportament. Indicant 1 si està “totalment en desacord”, 2 si està “alguna cosa en desacord”, 3 si està “indiferent”, 4 si està “una mica d’acord” i 5 si està “completament d’acord”.

Preguntes		1	2	3	4	5
1	La majoria dels aliments a casa són saludables					
2	El motivo menjar quan té gana i li ensenyo a aturar quan està ple/a					
3	Es menja tot el menjar que té dins el plat					
4	He d’estar segur/a de que no mengi massa aliments rics en grasses poc saludables					
5	Li ofereixo el seu menjar preferit a canvi de que es comporti bé					
6	Encara que no li agradi un determinat menjar, crec que cal que s’ho mengi					
7	Si no li control la forma de menjar, podria menjar massa del que li agrada					
8	Oferir-li menjar és la millor forma perquè es comporti correctament					
9	Li ofereixo dolços (caramels, gelats, pastissos, galetes) com a recompensa pel seu bon comportament					
10	Li límit la ingesta d’aliments insans després d’una menjada poc saludable per tal de compensar					
11	El/la motivo perquè provi nous gusts de menjars i aliments					
12	Li explico perquè és important menjar aliments saludables					
13	S’ha d’acabar tot el que té en el plat abans de menjar-se la postra					
14	El/la motivo a menjar menys quantitat perquè no engreixi					
15	So no control la forma de menjar, podria menjar massa menjar insà					
16	Li ofereix-ho petites quantitats de menjar per controlar el seu pes					
17	Si menja més de l’habitual en una menjada, intent reduir la ingesta en la següent menjada					
18	Redueixo el menjar que pot fer-li engreixar					

19	Hi ha cert menjars que no hauria de menjar perquè podria fer-li engreixar					
20	Si cuino aliments saludables, estic segur/a que durà una dieta més saludable					
21	El motivo a que provi diferents tipus d'aliments					
22	Li explico el valor nutricionals dels aliments					
23	He d'estar segur/a de que no menja massa quantitat del seu menjar preferit					
24	No li permet menjar entre hores perquè no vull que engreixi					
25	Puc dir-li que ha de menjar i que no sense cap explicació					
26	He d'estar segur/a de que no mengi massa dolços (llaminadures, gelats, pastissos..)					
27	Don exemple en casa menjant menjar saludable					
28	Sovint el/la poso a dieta per controlar el seu pes					
29	És difícil controlar tot el que menja perquè realitza les seves menjades fora de casa a diferents llocs					
30	Si sempre control el que menja, el/la faré infeliç					
31	Intent menjar menjar saludable davant ell/a, fins i tot quan es tracta d'aliments que no m'agraden					
32	Intent mostrar entusiasme en relació al menjar saludable					
33	Li demostro lo molt que gaudeixo menjant saludable					
34	Sento que tinc la responsabilitat d'establir-li els hàbits alimentaris					
35	Sento que tinc la responsabilitat de determinar-li la mida de les porcions d'aliments que ha de menjar					