

ORIGINAL

Capacidad aeróbica, dieta mediterránea y factores de riesgo cardiometabólicos en adultos



María Rebollo-Ramos^a, Daniel Velázquez-Díaz^a, Juan Corral-Pérez^a, Andre Barany-Ruiz^b, Alejandro Pérez-Bey^a, Cecilia Fernández-Ponce^c, Francisco José García-Cózar^c, Jesús Gustavo Ponce-González^{a,*} y Magdalena Cuenca-García^a

^a Departamento de Educación Física, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad de Cádiz, Puerto Real, España

^b Departamento de Biología, Facultad de Ciencias del Mar y Ambientales, Instituto Universitario de Investigaciones Marinas (INMAR), Campus de Excelencia Internacional del Mar (CEI-MAR), Universidad de Cádiz, Puerto Real, España

^c Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz e Instituto de Investigaciones Biomédicas de Cádiz (INIBICA), Cádiz, España

Recibido el 12 de enero de 2019; aceptado el 3 de abril de 2019

Disponble en Internet el 14 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Capacidad
cardiorrespiratoria;
Dieta mediterránea;
Riesgo
cardiovascular;
Perfil lipídico;
Perfil inflamatorio;
Composición corporal

Resumen

Introducción: Un estilo de vida poco activo y una dieta inadecuada podrían influir en el desarrollo de futuras enfermedades cardiometabólicas. El objetivo principal fue determinar la asociación entre capacidad aeróbica y factores de riesgo cardiometabólicos y si dicha posible asociación es independiente de la dieta mediterránea (DM). A su vez, se plantea como objetivo secundario estudiar el efecto combinado de la capacidad aeróbica y la adherencia a la DM sobre el índice de riesgo cardiometabólico global (IRCM) en adultos.

Métodos: Se evaluó a 79 adultos (38% mujeres) entre 18 y 40 años en Cádiz. Se midieron indicadores de adiposidad, presión arterial, triglicéridos, glucosa y perfil inflamatorio (interleucina-6 y factor de necrosis tumoral) y se desarrolló un IRCM. Se midió la capacidad aeróbica mediante el consumo máximo de oxígeno a través de una prueba de esfuerzo incremental en cicloergómetro. La adherencia a la DM se evaluó mediante cuestionario. Se utilizó un modelo de regresión lineal para estudiar la asociación entre capacidad aeróbica y factores de riesgo cardiometabólicos con diferentes modelos de ajuste. Se analizó el efecto combinado de la capacidad aeróbica y la adherencia a la DM sobre el IRCM mediante el test de ANOVA, con nivel de significación de $p < 0,05$ en Bonferroni.

Resultados: Se observó asociación negativa entre la capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos (todas $p \leq 0,05$) en el modelo sin ajustar. La presión arterial y los triglicéridos perdieron la asociación tras ajustar el modelo por sexo, edad y adherencia a la DM. Los participantes con alta capacidad aeróbica y alta adherencia a la DM mostraron un menor IRCM ($-1,083 \pm 2,325$ vs. $2,802 \pm 1,759$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesusgustavo.ponce@uca.es (J.G. Ponce-González).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.04.004>

2530-0164/© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Aerobic fitness;
Mediterranean diet;
Cardiovascular risk;
Lipidic profile;
Inflammatory profile;
Body composition

Conclusiones: La capacidad aeróbica se asocia de forma inversa con factores de riesgo cardiometabólicos relacionados con la adiposidad, independientemente de la adherencia a la DM. Una alta adherencia a la DM podría influir en la modulación de la presión arterial. Una alta capacidad aeróbica podría reducir las consecuencias adversas de una baja adherencia a la DM. © 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aerobic fitness, Mediterranean diet and cardiometabolic risk factors in adults**Abstract**

Introduction: Unhealthy lifestyle and inadequate diet could influence the development of future cardiometabolic disease. The main aim of this study was to determine the association between aerobic fitness and cardiometabolic risk factors in adults, whether this relation is depends of adherence to Mediterranean diet (MD). A secondary aim was to study the combined effect of aerobic capacity and adherence to MD on global cardiometabolic risk score (CMRS).

Method: A total of 79 adults (38% women) enrolled between 18-40 year from Cádiz. We measured adiposity indicators, blood pressure, triglycerides, glucose and inflammatory profile (interleukin-6 and tumor necrosis factor) and was computed (CMRS). Aerobic fitness was measured by maximal oxygen consumption through an incremental stress test by cycleergometer. The MD patterns was measured using the questionnaire of adherence to MD. The association between aerobic fitness and cardiometabolic risk factors was examined using a lineal regression and it was adjusted for different confounders. CMRS on the lifestyle was analyzed using the ANOVA test, with statistical significance level of $P < 0.05$ in Bonferroni.

Results: Linear regression showed inverse association between aerobic fitness and cardiometabolic risk factors (all $P \leq 0.05$) in the model without adjustment. Blood pressure and triglycerides lost the association after adjust model for sex, age, and adherence to MD. Participants with high aerobic fitness and high adherence to MD show a lowest CMRS (-1.083 ± 2.325 vs. 2.802 ± 1.759).

Conclusions: Aerobic fitness was inversely associated with fatness risk factors, that relationship is independent to adherence to MD. A high adherence to MD could modulate blood pressure. A combination of high aerobic capacity and high adherence to MD could reduce the adverse consequence of a low adherence to MD.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son una epidemia y serán la principal causa de muerte para el año 2030¹. Entre los factores de riesgo modificables se encuentran la hipertensión arterial, hiperlipidemia, sobrepeso, hiperglucemia, tabaquismo y el estrés² y, actualmente, también se incluyen los niveles elevados de marcadores inflamatorios³. Un estilo de vida poco activo y una dieta inadecuada parecen tener un papel clave en el desarrollo de estas enfermedades no transmisibles⁴.

Las personas físicamente activas presentan menor riesgo de desarrollar enfermedades como la obesidad, diabetes o cáncer, entre otras⁵. Altos niveles de actividad física podrían influir positivamente sobre la capacidad aeróbica⁶ que, junto a una dieta saludable, se relacionan con una mejor salud de la persona⁷. Estudios previos demuestran que altos niveles de capacidad aeróbica están inversamente asociados con indicadores de obesidad⁸ central y total, presión arterial, resistencia a la insulina y perfil lipídico, tanto en adultos⁹ como en jóvenes¹⁰, y se asocian a un menor riesgo de enfermedades cardiometabólicas¹¹.

Por otro lado, el patrón de dieta mediterránea (DM)^{12,13} es considerado como un factor protector frente a la aparición y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹⁴. La DM se ha asociado a beneficios sobre el control de la diabetes y la obesidad¹⁵, así como a la mejora de la presión arterial, el perfil lipídico, los marcadores inflamatorios y la disminución del proceso aterogénico¹⁶. La DM se caracteriza por un consumo alto de aceite de oliva, frutas, verduras, legumbres, frutos secos y cereales no refinados; un consumo moderado de pescado, carne blanca, lácteos desgrasados y vino (principalmente en la comida) y, además, un bajo consumo de carnes rojas y alimentos procesados¹⁵.

La mayoría de los estudios han analizado el efecto de la capacidad aeróbica o la inclusión de la DM sobre los factores de riesgo cardiovasculares o metabólicos por separado, pero no el efecto combinado de ambas. Tampoco se ha analizado si la posible asociación entre capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos es independiente o no de la adherencia a la DM. Además, resulta de interés analizar cada uno de esos factores de riesgo de forma individual y de forma global, ya que pueden estar influenciados por la capacidad aeróbica o la dieta de forma diferente.

Por tanto, el objetivo principal del presente trabajo fue determinar la asociación entre la capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos (de forma individual y global) y si dicha posible asociación es independiente o no de la inclusión a la DM. Un objetivo secundario del estudio fue analizar el efecto combinado de la capacidad aeróbica y la adherencia a la DM sobre el riesgo cardiometabólico global en la población adulta.

Método

Diseño

El presente trabajo es una submuestra que forma parte del estudio transversal del Proyecto NUTAF (Estudio de los Hábitos NUTricionales y el nivel de Actividad Física en adultos) diseñado para evaluar los hábitos nutricionales, el nivel de actividad física y condición física, así como parámetros de salud (por ejemplo, composición corporal, perfil lipídico, marcadores inflamatorios o presión arterial, entre otros), en una muestra de adultos entre 18 y 40 años de la provincia de Cádiz. La recogida de datos tuvo lugar desde enero de 2016 hasta junio de 2017. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Cádiz (Hospital Puerta del Mar) y siguió las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de estudios humanos de 1964 (revisión de Fortaleza, Brasil, 2013). Todos los participantes fueron informados del propósito del estudio, de las pruebas y de los posibles riesgos, y firmaron un consentimiento expreso. El tipo de estudio transversal y no probabilístico contiene limitaciones en cuanto a la representatividad y validez externa sobre la población; a pesar de ello, se recogen numerosas variables y factores asociados y se puede hacer una estimación de la magnitud y condición de salud, ya que el tamaño y la variedad de la muestra es amplia, lo que la aproxima a las características epidemiológicas de la sociedad tanto en sexo como en presencia de sobrepeso/obesidad.

Participantes

La cohorte del estudio NUTAF fue de 150 voluntarios, de los cuales se seleccionaron 79 participantes (31 mujeres) que cumplieron los criterios de inclusión y tenían datos válidos en índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, porcentaje de grasa corporal, presión arterial, triglicéridos plasmáticos, glucemia plasmática, perfil inflamatorio (interleucina-6, IL-6; y factor de necrosis tumoral, TNF- α), capacidad aeróbica y adherencia a la DM.

Entre los criterios de inclusión se destacan: 1) no haber seguido ningún tipo de dieta y haber mantenido el peso corporal estable durante los últimos 6 meses; 2) no padecer o haber padecido alguna enfermedad o lesión que impida o afecte los resultados; 3) no presentar hipertensión arterial diagnosticada; 4) no ser fumador y 5) tener una edad comprendida entre los 18 y 40 años.

Características antropométricas

Las medidas antropométricas se tomaron con los participantes descalzos y con ropa ligera. La estatura se midió en bipedestación utilizando un estadiómetro (SECA 225; rango,

60 a 200 cm, precisión, 1 mm). Las medidas del perímetro de cintura se tomaron en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla palpable y la parte superior de la cresta ilíaca, medido con una cinta métrica no elástica (SECA 200; rango, 0-150 cm, precisión, 1 mm) mediante un protocolo estandarizado¹⁶. El IMC se calculó dividiendo el peso (kg) por la altura al cuadrado (m²). El porcentaje de grasa corporal y el peso se midió a través de una bioimpedancia, modelo Tanita MC-780MA multifrecuencia de 8 electrodos (Tanita Corp, Tokyo, Japón), siguiendo el protocolo estandarizado^{17,18}. Las mediciones se tomaron en ayunas de al menos 8 h, evitado el consumo de alcohol, de cafeína y la actividad física en las 24 h previas.

Presión arterial

La presión arterial se midió 3 veces (a primera hora de la mañana) en el brazo izquierdo utilizando un dispositivo digital Omron M3 intellisense (Omron, Kyoto, Japón) previamente validado según el protocolo internacional de la Sociedad Europea de Hipertensión¹⁹. Se usaron los tamaños apropiados del manguito y se hicieron mediciones mientras los participantes estaban sentados y descansando, con una pausa de varios minutos entre las mediciones. Se calculó la presión arterial media (PAM), que describe la presión arterial promedio durante un ciclo cardíaco único, incorporando las fases sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (mmHg). Se recogieron 3 lecturas y se informó el valor medio. La PAM se estimó mediante el cálculo $PAM = PAD + (PAS - PAD) / 3$ ²⁰.

Análisis bioquímico

Se tomaron muestras de sangre en ayunas (8:00 h) mediante punción venosa, fueron almacenadas en tubos Vacutainer anticoagulados con EDTA y Vacutainer con gel sin anticoagulante, centrifugadas para la separación del plasma y del suero respectivamente y, finalmente, almacenadas a -80°C hasta su análisis. En el momento del análisis fueron descongeladas en hielo y después pipeteadas por duplicados de 10 μL en las microplacas con 200 μL del reactivo específico de cada kit comercial. En todas las placas se adicionaron curvas patrón de concentraciones conocidas de cada parámetro en cuestión para así identificar después los datos de absorbancia. Para el análisis se siguieron las instrucciones del fabricante Spinreact (Spinreact SA, Sant Esteve d'en Bas, Gerona, España) y, mediante la adaptación de las mediciones a microplacas de 96 pocillos, los parámetros metabólicos que fueron analizados en plasma incluyeron los niveles de glucemia (Glucose-HK Ref. 1001200) y triglicéridos (TAG: Ref. 1001311). Posteriormente las microplacas fueron introducidas en un lector de microplacas PowerWaveTM 340 de BIO-TEK y las lecturas de absorbancia se procesaron con el programa KC juniorTM de BIO-TEK.

Para el análisis de las citocinas expresadas se ha empleado el programa Bio-plex manager 6,1 de Bio-Rad.

Capacidad aeróbica

La capacidad aeróbica se evaluó de forma objetiva mediante una prueba de esfuerzo incremental en cicloergómetro (Lode Excalibur, Holanda). Se utilizó el analizador de

gases Jaeger MasterScreen CPX® (CareFusion, San Diego, Estados Unidos de América). El protocolo utilizado fue una adaptación del protocolo validado por Achten et al.²¹. El test se realizó con una carga de 30 vatios (W), incrementando 30 W cada 3 min hasta que el cociente respiratorio alcanzó un valor estable de 1 o superior²². Tras la prueba, se permitió un descanso de 5 min y se procedió al test de consumo máximo de oxígeno (VO₂máx) de nuevo en el cicloergómetro, incrementando 30 W cada minuto hasta el agotamiento, con una cadencia de 80 revoluciones por minuto. La frecuencia cardíaca se registró durante todo su desarrollo, utilizando un Polar Team 2 (Polar Electro Inc., Lake Success, NY, Estados Unidos de América). Por último, se calculó el VO₂máx relativo al peso (mL/kg por min).

La capacidad aeróbica se agrupó en 2 categorías: bajo y alto nivel de capacidad aeróbica según el percentil 50, en función de los datos de referencia para sexo y la edad previamente publicados²³.

Adherencia a la dieta mediterránea

Para evaluar este parámetro, se empleó el cuestionario diseñado específicamente para evaluar la adhesión a la dieta mediterránea por el estudio PREDIMED y previamente validado²⁴. Para obtener la puntuación global, se le asigna el valor de +1 a cada uno de los ítems con connotación positiva respecto a la DM y 0 cuando los ítems tienen una connotación negativa. A partir de la suma de los valores obtenidos en los 14 ítems se determinó el grado de adherencia a la DM. La puntuación obtenida se clasificó en 2 categorías: baja adherencia a la DM (rango 0-7) y alta adherencia a la DM (rango 8-14)²⁵.

Índice de riesgo cardiometabólico

Se calculó un índice de riesgo cardiometabólico global (IRCM) como medida integrada del perfil de riesgo cardiometabólico. Cada uno de estos factores de riesgo fue estandarizado ajustado por sexo mediante la siguiente fórmula: $Z\text{-score} = (\text{valor} - \text{media}) / \text{desviación típica}$. El IRCM se calculó mediante la suma de los valores estandarizados de las siguientes variables: porcentaje de grasa corporal, perímetro de cintura, PAM, triglicéridos plasmáticos, glucemia plasmática y TNF- α . Para este cálculo se podría haber incluido también los niveles del colesterol en sangre; sin embargo, no fue posible su medición.

Combinación de grupos según niveles de capacidad aeróbica y adherencia a la dieta mediterránea

Se crearon 4 grupos con las posibles combinaciones en función de las categorías de capacidad aeróbica (alta: > percentil 50 y baja: \leq percentil 50) según los valores de referencia por sexo y edad anteriormente mencionados y adherencia a la DM (alta: rango 8-14 y baja: rango 0-7). Los 4 grupos fueron definidos como sigue: «alta capacidad aeróbica y alta adherencia a DM», «alta capacidad aeróbica y baja adherencia a DM», «baja capacidad aeróbica y alta adherencia a DM» y «baja capacidad aeróbica y baja adherencia a DM».

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 22 (SPSS inc., IBM). Para todos los análisis estadísticos se estableció un nivel de significación del 95% ($p=0,05$). Se realizó el estudio de la normalidad de las muestras mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, histogramas, el error estándar de residuos y distancias de Cook. Aquellas que no siguieron una distribución normal fueron transformadas a logaritmo neperiano. Como estadísticos descriptivos se presentaron los valores de la media (desviación típica) o mediana (percentil 25-75) para variables que no seguían una distribución normal, segmentada por estatus de peso corporal. Las diferencias entre estatus corporal se estudiaron mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney.

Mediante el modelo de regresión lineal se estudió la asociación entre la capacidad aeróbica como variable independiente y los factores de riesgo cardiometabólicos (IMC, perímetro de cintura, porcentaje de grasa corporal, PAM, triglicéridos, glucemia, IL-6 y TNF- α) y el IRCM como variables dependientes. Se analizaron 3 modelos de regresión lineal: Modelo 1 sin ajustar, Modelo 2 ajustado por sexo y edad y Modelo 3 ajustado por sexo, edad y adherencia a la DM.

El efecto combinado de capacidad aeróbica y adherencia a la DM se estudió mediante la comparación de medias (4 grupos) a través del test ANOVA de un factor, usando Bonferroni para múltiples comparaciones.

Resultados

Un total de 79 sujetos (38% mujeres) obtuvieron datos válidos de todas las variables medidas y fueron incluidos en el estudio. En la [tabla 1](#) se muestran los datos descriptivos de la muestra analizada segmentada por estatus corporal. Se observan diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de estudio entre participantes con normopeso y sobrepeso/obesidad. Los sujetos con normopeso mostraron un perfil más saludable en todas las variables referentes a factores de riesgo cardiometabólicos, a excepción de los niveles de glucemia, IL-6 y TNF- α , en los que mostraron valores mayores a los observados en sujetos con sobrepeso/obesidad. El 59% de los hombres mostraron una alta condición física ($p < 0,001$) y el 51% una alta adherencia a la DM, mientras que en las mujeres los resultaron fueron del 50% y 50%, respectivamente. Las mujeres mostraron menores niveles en su presión arterial diastólica, glucemia y capacidad aeróbica, así como mayor porcentaje de grasa corporal que los hombres. En cambio, no se encontraron diferencias significativas por sexo en el IMC, perímetro de cintura, presión arterial diastólica y PAM, triglicéridos, IL-6, TNF- α y adherencia a la DM (datos no mostrados).

La [tabla 2](#) muestra el modelo de regresión lineal que estudia la asociación entre la capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos de forma individual y agrupados en el IRCM. No se observó interacción por sexo, por lo que el análisis se hicieron sin diferenciar entre hombres y mujeres. El Modelo 1 (sin ajustar) mostró una asociación negativa entre la capacidad aeróbica y el IMC ($\beta = -0,728$; $p = 0,001$), perímetro de cintura ($\beta = -0,637$; $p = 0,001$), porcentaje de grasa corporal ($\beta = -0,813$; $p = 0,001$), PAM

Tabla 1 Características descriptivas de la muestra del proyecto NUTAF (n = 79)

	Normopeso (< 25 kg/m ²)		Sobrepeso/obesidad		p [*]
	Media o Mediana	DE o percentil (25-75)	Media o mediana	DE o percentil (25-75)	
Edad (años)	20,00	19,00-22,00	27,50	22,25-30,25	< 0,001 ^a
IMC (kg/m ²)	22,85	21,47-24,05	30,38	28,21-36,68	< 0,001 ^a
Perímetro de cintura (cm)	74,15	71,78-78,05	97,35	84,98-109,35	< 0,001 ^a
Grasa corporal (%)	18,67	5,90	34,54	9,75	< 0,001
PAS (mmHg)	116,00	107,00-120,17	121,50	117,75-125,67	0,033 ^a
PAD (mmHg)	65,51	6,32	81,46	10,33	< 0,001
PAM (mmHg)	81,49	6,32	95,30	10,15	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	61,06	51,39-82,21	83,13	53,30-102,08	0,005 ^a
Glucemia (mg/dl)	105,85	8,80	96,17	8,62	< 0,001
Interleucina L-6 (pg/ml)	377,41	314,09-630,04	329,91	89,44-484,42	< 0,001 ^a
Interleucina L-6 (FL)	11,50	9,75-21,15	18,40	10,95-24,00	< 0,001 ^a
TNF- α (pg/ml)	9.423,23	7.503,46-13.091,06	2.415,18	1.189,99-7.503,39	< 0,001 ^a
TNF- α (FL)	9,30	9,75-21,15	7,15	6,13-11,38	< 0,001 ^a
Capacidad aeróbica (ml/kg por min)	47,67	8,48	27,60	7,33	< 0,001
Adherencia DM (rango 0-14)	7,00	5,00-8,00	5,50	4,00-6,75	0,042 ^a

Los datos se presentan como media y desviación típica (DE) o mediana y percentil 25-75 (para aquellas variables que no siguen una distribución normal).

DM: dieta mediterránea; FL: fluorescencia; IMC: índice masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; TNF- α : factor de necrosis tumoral.

* < 0,05 para comparación entre grupos mediante la t-student o prueba U de Mann-Whitney.

^a Prueba U de Mann-Whitney.

($\beta = -0,334$; $p = 0,100$), triglicéridos ($\beta = -0,239$; $p = 0,045$) e IRCM ($\beta = -0,485$; $p = 0,001$) y positiva en el caso de la glucemia ($\beta = 0,476$; $p = 0,001$) y el TNF- α ($\beta = 0,322$; $p = 0,007$). En general, la asociación se mantuvo estadísticamente significativa tras ajustar por sexo y edad (Modelo 2) o adherencia a la DM (modelo 3). Dicha asociación se perdía en el caso de los triglicéridos (modelo 2 y 3) y la PAM (modelo 3). Solo IL-6 no mostró asociación en ningún modelo.

La figura 1 muestra el efecto combinado de la capacidad aeróbica y adherencia a la DM sobre el IRCM. Se observan diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,001$): el grupo con «baja capacidad aeróbica y baja adherencia a la DM» presentó un riesgo cardiometabólico mayor que el resto de los grupos. Se repitieron los análisis ajustados por sexo (ANCOVA) y los resultados no cambiaron (datos no mostrados).

Discusión

El presente estudio analizó la asociación entre la capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos en adultos y si dicha relación es independiente o no de la adherencia a la DM. Además, se analizó el efecto combinado de la capacidad aeróbica y la adherencia a la DM sobre el factor de riesgo cardiometabólico global en adultos.

Los resultados muestran que existe relación inversa entre capacidad aeróbica e IMC, perímetro de cintura, porcentaje de grasa corporal, PAM e IRCM tras ajustar por edad y sexo (Modelo 2). En general, estos resultados están en línea con estudios previos, que señalan que un nivel más alto de capacidad aeróbica está inversamente relacionado con parámetros corporales como IMC, perímetro de cintura

y porcentaje de grasa corporal^{8,26}; por otro lado, una mejor capacidad aeróbica se relaciona inversamente con marcadores metabólicos como presión arterial elevada y un alto riesgo cardiometabólico global²⁷. Además, altos niveles de capacidad aeróbica podrían contribuir a atenuar algunos factores de riesgo cardiovasculares como la obesidad, hipertensión arterial o la hiperlipidemia²⁸.

Asimismo, se observó una asociación positiva entre la capacidad aeróbica y los niveles de glucemia y TNF- α tras ajustar por edad y sexo. Los resultados no están en línea con estudios previos, que demuestran que el ejercicio es beneficioso para el control de la glucemia²⁹; sin embargo, los valores medios de glucemia plasmática observados en nuestra población están en el rango saludable para personas sanas (70 a 100 mg/dl). Esto puede ser debido a la ausencia de trastornos relacionados con diabetes en los sujetos estudiados. Por otro lado, los resultados referentes a la citocina TNF- α refuerzan los estudios en los que se observa falta de asociación entre el rendimiento físico y los parámetros inflamatorios³⁰. La TNF- α es un indicador de procesos patológicos proinflamatorios liberada por el sistema inmunitario con el propósito de activar la fagocitosis de compuestos tóxicos y podría estar mediada por la producción de IL-6³¹. A menudo se ha considerado la función proinflamatoria de IL-6; sin embargo, se ha demostrado en estudios *in vivo* que el ejercicio físico tiene un fuerte efecto antiinflamatorio e inmunosupresor: estimula varios mediadores en la cascada inflamatoria, como IL-4 e IL-10, y actúa como inhibidor de TNF- α ^{31,32}.

En nuestro estudio, observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de IL-6 y TNF- α en sujetos con normopeso y sobrepeso/obesidad; sin embargo,

Tabla 2 Modelo de regresión lineal examinando la asociación entre la capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos

Variable independiente capacidad aeróbica	Variable dependiente factores de riesgo cardiovascular					R ² ajustada
	B	β)	IC 95%	p		
	Índice de masa corporal (kg/m ²) (N = 77)*					
Modelo 1	-0,012	-0,728	-0,015	-0,009	< 0,001	0,525
Modelo 2	-0,013	-0,800	-0,017	-0,010	< 0,001	0,630
Modelo 3	-0,014	-0,847	-0,017	-0,010	< 0,001	0,611
	Perímetro de cintura (cm) (N = 70)					
Modelo 1	-0,781	-0,637	-1,006	-0,556	< 0,001	0,398
Modelo 2	-1,008	-0,822	-1,240	-0,776	< 0,001	0,691
Modelo 3	-0,995	-0,811	-1,239	-0,750	< 0,001	0,687
	Grasa corporal (%) (N = 77)					
Modelo 1	-0,700	-0,813	-0,813	-0,586	< 0,001	0,657
Modelo 2	-0,642	-0,642	-0,711	-0,394	< 0,001	0,682
Modelo 3	-0,577	-0,685	-0,746	-0,409	< 0,001	0,660
	Presión arterial media (mmHg) (N = 75)*					
Modelo 1	-0,003	-0,334	-0,005	-0,001	0,003	0,100
Modelo 2	-0,003	-0,347	-0,005	0,001	0,049	0,148
Modelo 3	-0,002	-0,268	-0,005	0,000	0,100	0,152
	Triglicéridos (mg/dl) (N = 70)*					
Modelo 1	-0,007	-0,239	-0,013	0,000	0,045	0,044
Modelo 2	-0,004	-0,159	-0,013	0,005	0,327	0,168
Modelo 3	-0,001	-0,033	-0,010	0,008	0,840	0,242
	Glucemia (mg/dl) (N = 70)*					
Modelo 1	0,004	0,476	0,002	0,006	< 0,001	0,215
Modelo 2	0,004	0,506	0,002	0,007	0,004	0,200
Modelo 3	0,004	0,528	0,002	0,007	0,002	0,196
	Interleucina L-6 (FL) (N = 69) *					
Modelo 1	0,011	0,222	-0,001	0,023	0,064	0,035
Modelo 2	0,011	0,223	-0,006	0,029	0,211	0,011
Modelo 3	0,010	0,210	-0,008	0,029	0,264	-0,008
	Factor de necrosis tumoral-alfa (FL) (N = 69)*					
Modelo 1	0,011	0,322	0,003	0,020	0,007	0,091
Modelo 2	0,016	0,445	0,004	0,028	0,011	0,077
Modelo 3	0,016	0,478	0,004	0,028	0,010	0,064
	Índice de riesgo cardiometabólico (Z-score)					
Modelo 1	-0,107	-0,485	-0,156	-0,057	< 0,001	0,332
Modelo 2	-0,099	-0,451	-0,160	-0,038	0,002	0,445
Modelo 3	-0,082	-0,372	-0,142	-0,021	0,009	0,458

β: valor estimado; IC: intervalo de confianza; índice de riesgo cardiometabólico global: creado mediante la suma de los siguientes factores de riesgo estandarizados (Z-Score) por sexo: porcentaje de grasa, perímetro cintura, presión arterial media, triglicéridos, glucemia y TNF-α; FL: fluorescencia; Modelo 1: regresión lineal sin ajustar; Modelo 2: regresión lineal ajustada por sexo y edad; Modelo 3: regresión lineal ajustada por sexo, edad y adherencia a la DM; p: significación; R²: coeficiente de determinación.

* Variables transformadas a logaritmo neperiano.

no existen diferencias clínicamente significativas, ya que ningún sujeto presentaba enfermedad inflamatoria. Por otro lado, la capacidad aeróbica está relacionada con TNF-α y no con IL-6; en estudios previos se ha asociado IL-6 a la adiposidad central, según lo cual, niveles altos de capacidad aeróbica podrían mantener bajo el nivel de IL-6, especialmente en presencia de adiposidad³³.

La literatura revela que una mayor adhesión a la DM también se asocia con la reducción de marcadores inflamatorios³⁴. Así, recientemente un estudio ha analizado los efectos de la DM sobre 24 biomarcadores inflamatorios y

muestra que la DM y sus compuestos antioxidantes modulan la expresión de dichos marcadores tanto en la primera etapa de enfermedad cardiovascular como a largo plazo, al reducir los niveles de las citocinas IL-6 y TNF-α³⁵. No obstante, los niveles de IL-6 y TNF-α de nuestra muestra no son indicativos de enfermedad inflamatoria, por lo que no podemos extraer conclusiones.

Los análisis del presente estudio mostraron que la asociación entre la capacidad aeróbica y los factores de riesgo cardiometabólicos es independiente de la adherencia a la DM, a excepción de la PAM. En concordancia con estos

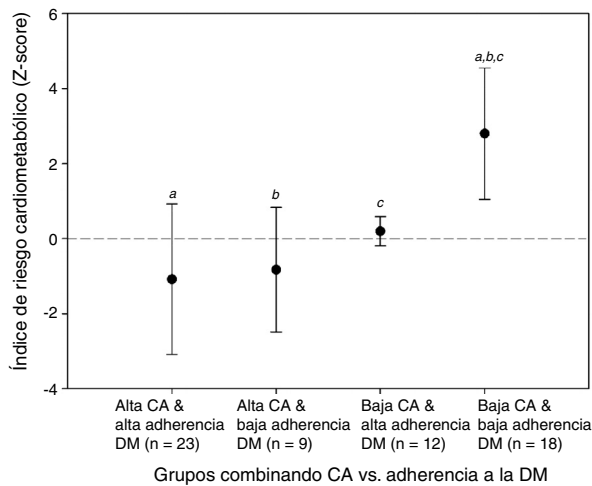


Figura 1 Efecto combinado de capacidad aeróbica y adherencia a la dieta mediterránea sobre el Índice de Riesgo Cardiometabólico global.

CA: capacidad aeróbica; DM: dieta mediterránea; IRCM: índice de riesgo cardiometabólico global, obtenido tras sumar los factores de riesgo estandarizados (Z-Score) por sexo (% grasa, perímetro cintura, presión arterial media, triglicéridos, glicemia y TNF- α).

a,b,c repetidas significan diferencias estadísticamente significativas respectivamente entre grupos.

resultados, estudios previos que han analizado la asociación entre la DM y factores de riesgos independientes observaron una relación inversa entre la DM y la PAD y la PAS³⁶. No se encontró asociación entre la capacidad aeróbica y los niveles de triglicéridos plasmáticos, lo que está en desacuerdo con estudios que apuntan a la influencia de la capacidad aeróbica sobre la modulación de dislipidemia³⁷ y sobre que dietas ricas en alimentos monoinsaturados, como la DM, tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico³⁸. A pesar de los resultados, no debemos olvidar que investigaciones longitudinales como el Estudio PREDIMED indican que una alta adhesión a la DM tiene un efecto cardioprotector y disminuye el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y obesidad¹⁴.

Al estudiar el efecto combinado entre capacidad aeróbica y adherencia a la DM, se observó que el grupo de «baja capacidad aeróbica y baja adherencia DM» presenta un riesgo cardiometabólico mayor que el resto de los grupos, riesgo que disminuye en los grupos que mostraron una alta capacidad aeróbica, independientemente de la adherencia a la DM. Estudios previos similares que analizaron el índice global cardiometabólico en adolescentes señalan que altos niveles de capacidad aeróbica disminuyen la prevalencia del riesgo cardiometabólico, y que la capacidad aeróbica desempeña un papel fundamental en dicha relación³⁹.

Otro estudio en adolescentes europeos analizó el efecto combinado de una dieta saludable y un estilo de vida activo sobre factores de riesgo cardiovasculares: los datos revelaron que aquellos adolescentes activos (cumplir con las recomendaciones de actividad física de al menos 60 min al día) mostraron un perfil cardiovascular más saludable. Además, observaron que ser físicamente activo puede reducir los efectos perjudiciales de una dieta poco saludable⁷.

A pesar de que el presente estudio muestra que la capacidad aeróbica desempeña un papel fundamental en la prevención del riesgo cardiometabólico independientemente de la DM, no podemos obviar la importancia de unas pautas nutricionales adecuadas para la salud cardiometabólica. En este estudio, el IRCM se ha calculado con base en las variables obtenidas, por lo que es imposible seguir patrones de índices de riesgo cardiometabólicos globales previamente desarrollados y esto hace que sea difícil comparar los resultados con otros estudios. Asimismo, otras variables como colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDLc), lipoproteína de baja densidad (LDLc) y resistencia a la insulina han mostrado contribuir en gran medida en el riesgo cardiometabólico y estar relacionadas por la capacidad aeróbica o la dieta³⁹⁻⁴¹.

Este estudio presenta una serie de limitaciones, por ejemplo: podrían ser útiles parámetros como colesterol total, HDLc, LDLc o resistencia a la insulina para analizar la asociación de la capacidad aeróbica con múltiples factores de riesgo como hemos mencionado anteriormente. Por otro lado, debido a la naturaleza transversal de los datos, no podemos realizar conclusiones causa-efecto. Para finalizar, el tamaño de la muestra y las variables no analizadas, como características sociodemográficas o estatus económico, podrían influir en cierta medida en los resultados³⁸.

En cuanto a los puntos fuertes, encontramos la medición objetiva de la capacidad aeróbica a través de la prueba de laboratorio considerada como un *gold standard*. Las asociaciones entre la capacidad aeróbica y factores de riesgo cardiometabólico se han hecho de forma tanto individual como conjunta y cabe destacar lo novedoso del efecto combinado de la capacidad aeróbica y la adherencia a la DM sobre el factor de riesgo cardiometabólico global en adultos.

Conclusiones

De nuestro estudio concluimos que la capacidad aeróbica está inversamente relacionada con factores de riesgo cardiometabólicos asociados con la adiposidad, de forma independiente a la adherencia a la DM. Sin embargo, una alta adherencia a la DM podría influir en la regulación de la PAM. La combinación de una baja capacidad aeróbica y baja adherencia a la DM se asocian a un mayor riesgo cardiometabólico global; es más, una alta capacidad aeróbica podría reducir las consecuencias adversas de una baja adherencia a la DM.

Los hallazgos encontrados indican que además de promover un patrón de alimentación saludable, como por ejemplo la DM, es importante lograr y mantener una capacidad aeróbica adecuada para nuestro sexo y edad, por lo que es necesario fomentar programas que integren ejercicio físico en el ámbito sanitario como prevención primaria de riesgo cardiovascular y metabólico.

Financiación

Este estudio ha sido posible, en parte, por la financiación conseguida en la convocatoria de ayudas Proyectos de Investigación UCA Modalidad Joven Investigador de 2016 (Referencia: PR2016-041 y PR2016-051).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Agradecimientos

Queremos agradecer su colaboración al equipo de investigación que ha desarrollado el proyecto «NUTAF» así como a los participantes que han hecho posible este estudio.

Bibliografía

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
- Norte Navarro AI, Sansano Perea M, Martínez Sanz JM, Sospedra López I, Hurtado Sánchez JA, Ortiz Moncada R. Estudio de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en trabajadores universitarios españoles. *Nutr Hosp*. 2016;33(3):644–8, <http://dx.doi.org/10.20960/nh.273>.
- Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332–41, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.3939>.
- Zaragoza Martí A, Ferrer Cascales R, Cabañero Martínez MJ, Hurtado Sánchez JA, Laguna Pérez A. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el estado nutricional en personas mayores. *Nutr Hosp*. 2015;3131(4.), <http://10.3305/nh.2015.31.4.8553>.
- Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: A cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*. 2006;368(9532):299–304, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69075-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69075-2).
- Lee DC, Sui X, Ortega FB, Kim YS, Church TS, Winett RA, et al. Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *Br J Sports*. 2010;45(6):504–10, <http://dx.doi.org/10.1136/bjsm.2009.066209>.
- Cuenca-García M, Ortega FB, Ruiz JR, González-Gross M, Labayen I, Jago R, et al. Combined influence of healthy diet and active lifestyle on cardiovascular disease risk factors in adolescents. *Scand J Med Sci Sport*. 2014;24(3):553–62, <http://dx.doi.org/10.1111/sms.12022>.
- Hingorjo MR, Zehra S, Hasan Z, Qureshi MA. Cardiorespiratory fitness and its association with adiposity indices in young adults. *Pak J Med Sci*. 2017;33(3):659–64, <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.333.12294>.
- Cristi-Montero C, Ramírez-Campillo R, Álvarez C, Garrido Méndez A, Martínez MA, Díaz Martínez X, et al. Fitness cardiorrespiratorio se asocia a una mejora en marcadores metabólicos en adultos chilenos. *Rev Med Chil*. 2016;144(8):980–9, <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000800004>.
- Castro-Piñero J, Delgado-Alfonso A, Gracia-Marco L, Gómez-Martínez S, Esteban-Cornejo I, Veiga OL, et al. Neck circumference and clustered cardiovascular risk factors in children and adolescents: Cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016048, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016048>.
- García-Artero E, Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, Delgado M, González-Gross M, et al. El perfil lipídico-metabólico en los adolescentes está más influido por la condición física que por la actividad física (estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):581–8, <http://dx.doi.org/10.1157/13107114>.
- Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: A systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64 Pt 2:S27–47.
- Tyrovolas S, Panagiotakos DB. The role of Mediterranean type of diet on the development of cancer and cardiovascular disease, in the elderly: A systematic review. *Maturitas*. 2010;65(2):122–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.07.003>.
- Downer MK, Gea A, Stampfer M, Sánchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Predictors of short- and long-term adherence with a Mediterranean-type diet intervention: The PREDIMED randomized trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13(1):67, <http://dx.doi.org/10.1186/s12966-016-0394-6>.
- García-Fernández E, Rico-Cabanas L, Rosgaard N, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet and cardiometabolic risk: A review. *Nutrients*. 2014;6(9):3474–500, [10.3395/an.113.005389](https://doi.org/10.3395/an.113.005389).
- Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3), <http://dx.doi.org/10.3390/nu6093474>, 330S–6S.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014;17(12):2769–82, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980013003169>.
- Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
- Alvero-Cruz JR, Correias-Gómez L, Ronconi M, Fernández-Vázquez R, Porta-Manzañido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andal Med Deporte*. 2011;4(4):129–77.
- Alvero-Cruz JR, Cabañas-Armesilla MD, Herrero-de-Lucas A, Martínez-Riaza L, Moreno-Pascual C, Porta-Manzañido J, et al. Protocolo de valoración de la composición corporal para el reconocimiento médico-deportivo. Documento de consenso del Grupo Español de Cineantropometría (GREC) de la Federación Española de Medicina del Deporte (FEMEDE). *Arch Med Deporte*. 2010;26(139):330–43.
- O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, et al., Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002;7(1):3–17.
- Zheng L, Sun Z, Li J, Zhang R, Zhang X, Liu S, et al. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke*. 2008;39(7):1932–7, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510677>.
- Achten J, Gleeson M, Jeukendrup AE. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(1):92–7.
- Ara I, Larsen S, Stallknecht B, Guerra B, Morales-Alamo D, Andersen JL, et al. Normal mitochondrial function and increased fat oxidation capacity in leg and arm muscles in obese humans. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(1):99–108, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.123>.
- Shvartz E, Reibold RC. Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: A review. *Aviat Space Environ Med*. 1990;61(1):3–11.
- Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140–5, <http://dx.doi.org/10.3945/jn.110.135566>.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Efectos de una dieta de estilo

- mediterráneo sobre los factores de riesgo cardiovascular: un ensayo aleatorizado. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1–11, doi: [10.7326 / 0003-4819-145-1-200607040-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004).
28. Pribis P, Burtneck CA, McKenzie SO, Thayer J. Trends in body fat. Body mass index and physical fitness among male and female college students. *Nutrients.* 2010;2(10):1075–85, [http://dx.doi.org/10.3390/nu2101075](https://doi.org/10.3390/nu2101075).
 29. Cristi-Montero C, Ramírez-Campillo R, Alvarez C, Garrido Méndez A, Martínez MA, Díaz Martínez X, et al. Fitness cardiorrespiratorio se asocia a una mejora en marcadores metabólicos en adultos chilenos. *Rev Med Chil.* 2016;144(8):980–9, [http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000800004](https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000800004).
 30. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Jurio-Iriarte B, Martínez-Aguirre A, Pérez-Asenjo J, Aispuru GR, et al. Clinical, physical, physiological, and dietary patterns of obese and sedentary adults with primary hypertension characterized by sex and cardiorespiratory fitness: EXERDIET-HTA study. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(2):141–9, [http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2017.1346111](https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1346111).
 31. Pahra D, Sharma N, Ghai S, Hajela A, Bhansali S, Bhansali A. Impact of post-meal and one-time daily exercise in patient with type 2 diabetes mellitus: A randomized crossover study. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:64, [http://dx.doi.org/10.1186/s13098-017-0263-8](https://doi.org/10.1186/s13098-017-0263-8).
 32. Haider S, Grabovac I, Winzer E, Kapan A, Schindler KE, Lackinger C, et al. Change in inflammatory parameters in prefrail and frail persons obtaining physical training and nutritional support provided by lay volunteers: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185879.
 33. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005;78(4):819–35, [http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0505247](https://doi.org/10.1189/jlb.0505247).
 34. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J.* 2003;17(8):884–6, [http://dx.doi.org/10.1096/fj.02-0670fje](https://doi.org/10.1096/fj.02-0670fje).
 35. Park E, Meininger JC, Kang DH, Gabriel KP, Padhye NS. Association of cardiorespiratory fitness and adiposity with inflammatory biomarkers in young adults. *Am J Hum Biol.* 2017;29(3.), [http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.22959](https://doi.org/10.1002/ajhb.22959).
 36. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):152–8, [http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.039).
 37. Casas R, Urpi-Sardà M, Sacanella E, Arranz S, Corella D, Castañer O, et al. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet in the early and late stages of atheroma plaque development. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3674390, [http://dx.doi.org/10.1155/2017/3674390](https://doi.org/10.1155/2017/3674390).
 38. Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas.* 2009;64(2):67–79, [http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.07.013](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.07.013).
 39. Reuter CP, da Silva PT, Renner JD, de Mello ED, Valim AR, Pasa L, et al. Dyslipidemia is associated with unfit and overweight-obese children and adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(3):188–93, [http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160025](https://doi.org/10.5935/abc.20160025).
 40. Sánchez-Villegas A, Martínez JA, de Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to «a priori» defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr.* 2002;41(6):249–57, [http://dx.doi.org/10.1007/s00394-002-0382-2](https://doi.org/10.1007/s00394-002-0382-2).
 41. Moreira C, Santos R, Moreira P, Lobelo F, Ruiz JR, Vale S, et al. Cardiorespiratory fitness is negatively associated with metabolic risk factors independently of the adherence to a healthy-dietary pattern. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(7):670–6, [http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.01.011](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.01.011).