



**UNIVERSIDAD DE LEÓN**  
Departamento de Ciencias Biomédicas  
Área de Medicina Preventiva y Salud Pública

**Tesis Doctoral**  
**Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud**

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL ESTIMADOR DE GRASA  
CORPORAL CUN-BAE Y SU IMPLICACIÓN EN DIVERSOS  
PROBLEMAS DE SALUD**

**(Gripe, Hipertensión, Diabetes, Síndrome Metabólico y Cáncer Colorrectal)**

---

“Epidemiological Study of the Body Fat Estimator CUN-BAE and its  
Implication in Different Health Conditions (Influenza, Hypertension,  
Diabetes, Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer)”

**DIRECTORES**  
Dr. Vicente Martín Sánchez  
Dr. Antonio José Molina de la Torre

---

**Verónica Dávila Batista**

---

**León, 2018**







**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DEL ESTIMADOR DE GRASA CORPORAL  
CUN-BAE Y SU IMPLICACIÓN EN DIVERSOS PROBLEMAS DE SALUD  
(Gripe, Hipertensión, Diabetes, Síndrome Metabólico y Cáncer Colorrectal)**

Tesis Doctoral que presenta **Verónica Dávila Batista** inscrita en el Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de León, para aspirar al título de Doctora con Mención Internacional

León, 15 Junio 2018

**Directores de la Tesis**

**Dr. Vicente Martín Sánchez**

Titular del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad de León

**Dr. Antonio José Molina de la Torre**

Profesor Contratado Doctor del Área Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad de León





universidad  
de león

La doctoranda **Verónica Dávila Batista** y los directores de la tesis **Vicente Martín Sánchez** y **Antonio José Molina de la Torre** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En León, 15 Junio 2018

Directores de la Tesis

Doctoranda

Fdo.: Vicente Martín Sánchez

Fdo.: Verónica Dávila Batista

Fdo.: Antonio José Molina de la Torre







## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Dr. D. **Vicente Martín Sánchez** como Tutor y Director de la Tesis Doctoral titulada **“Estudio Epidemiológico del Estimador de Grasa Corporal CUN-BAE y su Implicación en Diversos Problemas de Salud (Gripe, Hipertensión, Diabetes, Síndrome Metabólico y Cáncer Colorrectal)”** realizada por Dña. **Verónica Dávila Batista** en el programa de doctorado de Biomedicina y Ciencias de la Salud, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a 15 de Junio de 2018

Fdo. **Vicente Martín Sánchez**





universidad  
de león

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Dr. D. **Antonio José Molina de la Torre** como Director de la Tesis Doctoral titulada **“Estudio Epidemiológico del Estimador de Grasa Corporal CUN-BAE y su Implicación en Diversos Problemas de Salud (Gripe, Hipertensión, Diabetes, Síndrome Metabólico y Cáncer Colorrectal)”** realizada por Dña. **Verónica Dávila Batista** en el programa de doctorado de Biomedicina y Ciencias de la Salud, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a 15 de Junio de 2018

Fdo. **Antonio José Molina de la Torre**





D<sup>a</sup> **Verónica Dávila Batista** declara que la memoria de la tesis presentada bajo el título **“Estudio epidemiológico del estimador de grasa corporal CUN-BAE y su implicación en diversos problemas de salud (gripe, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico y cáncer colorrectal)”** es, conforme al artículo 13.1 del R.D. 99/2011, de 28 de enero, un trabajo original de investigación, sin contribución significativa de otra persona que no aparezca reflejada en la misma, y citando adecuadamente la procedencia del contenido no original, conforme a la normativa vigente.

Asimismo, declaro que este trabajo no ha sido presentado y no lo será en el futuro como tesis doctoral, en ninguna universidad o institución de investigación, en España o en el extranjero.

Entiendo la política de tolerancia cero frente al plagio de la Universidad de León, la cual se reserva el derecho a retirar mi título de doctor y adoptar cuantas medidas procedan legalmente, en caso de incumplimiento de este compromiso.

León, a 15 de Junio de 2018

Fdo.: **Verónica Dávila Batista**



Para la realización de esta Tesis Doctoral la doctoranda ha sido beneficiaria de una ayuda para financiar la contratación pre-doctoral de personal investigador financiada por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo (Orden EDU /1083/2013).

El trabajo ha sido realizado en el Área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de León. Además, se realizó una estancia de investigación en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada que fue parcialmente financiada por el Programa de Movilidad de la Universidad de León. Así mismo, se realizó una estancia de investigación internacional en el grupo *Nutritional Methodology and Biostatistics Group* dentro de la sección *Nutrition and Metabolism* en la *International Agency for Research on Cancer* (IARC-WHO), la cuál fue financiada por una ayuda de doctorado con mención internacional del CIBERESP y fondos de la Unión Europea bajo el programa Erasmus Practicas.

La doctoranda y los directores de Tesis desean agradecer a los proyectos científicos enmarcados en el presente trabajo el haber facilitado la consulta y el uso de dichos proyectos, sin los cuales la elaboración de esta Tesis Doctoral no hubiera sido posible:

- Al Estudio MCC-Spain [Financiado por “Acción Transversal del Cáncer” aprobada en Consejo de Ministros en 2007, por el Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Gobierno de España (PI08/1770, PI08/0533, PI08/1359, PI09/00773-Cantabria, PI09/01286-León, PI09/01903-Valencia, PI09/02078-Huelva, PI09/01662-Granada, PI11/01403, PI11/01889-FEDER, PI11/00226, PI11/01810, PI11/02213, PI12/00488, PI12/00265, PI12/01270, PI12/00715, PI12/00150, PI14/01219, PI14/0613) y por la Junta de Castilla y León (LE22A10-2)].

- Al proyecto “Factores de riesgo de hospitalización por gripe A(H1N1) pm2009 y efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención” [Financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Instituto de Salud Carlos III, el Programa de Investigación de la Gripe A/H1N1 (proyecto GR09/0030) y la Agencia Catalana de Gestió d’Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR 2009/SGR 42)].

- Al estudio ENRICA [Financiado por Sanofi-Aventis y Gobierno de España (PI12/1166 y PI11/01379) y el “UAM Chair in Epidemiology and Control of Cardiovascular Risk”]





*“Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”*  
**Albert Einstein**

*“Solo con el corazón se puede ver bien, lo esencial es invisible a los ojos”*  
**Antoine de Saint-Exupéry**



*“Si he visto más lejos que otros, es por estar a hombros de gigantes”,*

**Isaac Newton**

## ***Agradecimientos***

Antes que nada, debo destacar que el doctorado ha supuesto mucho más que la redacción de esta memoria, ha sido por supuesto un proceso formativo y también un enriquecimiento personal. Este trabajo es fruto de un largo camino, que indudablemente ha sido posible gracias a la participación y colaboración de un gran número de maravillosas personas. Me gustaría agradecerles a todas ellas el cariño, el apoyo, su preocupación e implicación para hacer realidad este trabajo. Asimismo, ciertas personas se han ganado el estar en un lugar especial en la presente tesis y en mi vida para siempre. Pues, el embarcarme en la tesis-aventura implicó un cambio radical en mi vida, donde he experimentado lo importante que son los factores ambientales y sociales como factores protectores y de riesgo en un individuo.

Mi primer agradecimiento es a mis directores de Tesis. A Vicente Martín, mi mentor, por adoptarme y guiarme en mis primeros pasos en el mundo de la investigación y la epidemiología. Gracias todo el tiempo dedicado, tu paciencia al enseñarme todos estos años y por transmitirme tu pasión ante cualquier objetivo. A Antonio Molina, por confiar en mí y mostrarme el mejor camino a seguir; por su excepcional calidad profesional y todavía mejor persona, tu positividad y es que “vamos a morir todos”. Gracias por la ayuda incluso sin pedirla y tus valiosos consejos.

Agradecer a la Universidad de León, especialmente a todos mis queridísimos compañeros del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Ha sido un antes y un después en mi vida; decidí matricularme en el doctorado y dedicarme a la epidemiología que tanto me fascinó en el Máster. Podría haber escogido cualquier lugar, y sin embargo regresé a León siguiendo mi instinto. Gracias a “pánico en la universidad”, Tania, Lidia, Laura por compartir conmigo desde el primer día las alegrías y las penas durante todos estos años, por el apoyo. Porque he visto crecer esta gran familia Silvia, Natalia, Andrea, Laura Álvarez, Carmen, Alba, Fernanda, Jessica, Facundo, Miriam, María García, Alejandro, a todas gracias por ser buenos compañeros de viaje, he disfrutado y aprendido

de todos ustedes. Destacado agradecimiento a Laura Vilorio, mi compañera de frustración durante el doctorado, por su fortaleza y apoyo incondicional a todos los niveles. Fernanda, fuiste quietud y templanza en los peores momentos, gracias por tener un corazón tan noble. A María García, por compartir conmigo la fase final de esta tesis y siempre brindarme su apoyo. A María José, por esa calidez del sur que tiene un color especial. A todos y cada uno de ustedes gracias por todos los momentos profesionales y personales vividos juntos.

Agradecer a todas las participantes de los estudios, porque sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible. También agradecer a todos los investigadores de los proyectos que tanto admiro, ha sido un privilegio poder colaborar con ustedes. Quiero agradecer al MCC-Spain, son modelo de perfección profesional y por la gran calidad humana, han sido una gran fuente de conocimiento y por sus numerosas aportaciones metodológicas. Al proyecto sobre gripe A, por llevar a cabo una revisión tan esmerada y mejorar tanto los manuscritos. Al estudio ENRICA, especialmente a Fernando Rodríguez Artalejo por su ayuda y generosidad. También, agradecer todos los comentarios constructivos de numerosos revisores anónimos de las revistas. Muchas gracias, entro todos me han hecho superarme para intentar ser mejor científica.

Mención especial al departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada, por su cálida acogida desde el primer segundo que llegué de estancia. A Aurora Bueno, Pablo Lardelli y José Juan Jiménez por asesorarme y orientarme, por su cercanía y continuar enseñándome todos estos años. Destacar la implicación de Rocío Olmedo en esta tesis y por cuidarme A Carmen, Eladio, Virginia, Inma, Patro, Blanca, Laura, Daniel, Rocío Barrios por transmitirme esa profesionalidad intrínseca a la par de ese espíritu de felicidad, por transformar la Salud Pública en un monologo sin parar de reírme; son ejemplo de compañerismo y amistad..

Dar las gracias con especial cariño a Heinz Freisling, por tu enorme paciencia y sabiduría, por mostrarme tu forma de trabajar y entender la investigación. A Marc Gunter por aceptar mi estancia, por su cercanía con ese toque británico. A la IARC, todo un ejemplo de lucha por la excelencia en el trabajo sin nunca descuidar la vida personal. Porque una persona equilibrada es un investigador productivo. A Elom, Mohammad

Sedıq, Rachel, Hwayoung, Nada, Marta, Maria, Joe, Bia, Katerina, Myrto, Nena y todos los compañeros de la NME y la IARC, por asesorarme en el transcurso de la estancia, ha sido un privilegio. Gracias por la paciencia con mi inglés, por el buen ambiente y hacerme sentir como en casa. A Robert, Aida, Irene, Matías, Noelia, Enric fuisteis mi familia en Francia, por los magníficos momentos vividos, estaré eternamente agradecida. A todos gracias por hacer de Lyon una estancia increíble.

A todos mis amigos en León. A Luis por ser más que un compañero de piso, gracias por esas reflexiones utópicas sobre la vida. A Juanjo por enseñarme que el espíritu no tiene edad, por nuestros días de cine clásico y bajar por una tapa de pulpo. Coral fuiste la primera persona que conocí en León, por esa complicidad y un cariño inmenso. A David, Mayte, Eva, Alex y Javi que hubiera sido de mi sin esas risas y cenorras, por todos los momentos compartidos, siempre apoyarme y hacerme sentir especial. José Carlos, Cristina Cubillos, Lucía, Yoana, Víctor y Rubén Calvete, porque la vida está llena de bonitas casualidades, gracias por tenderme una mano y hacer mi día a día en León una vida mejor. A todas las chicas de vóley, Martita, Estrella, Paty, Alba, Laura Vilorio, permitirme ser una mariposa rabiosa ha sido legendario. A todos ustedes, gracias por hacerme mi vida en León más cálida y feliz.

A todos mis amigos de Canarias, gracias por existir y estar. Aunque viva lejos están muy presentes en mi corazón y han sufrido mucho esta tesis. Helena, porque en la distancia somos fuertes pero juntas indestructibles, gracias por tu cariño incondicional. Ruyman, que fortuna de amigo, sin tu presencia y apoyo sería peor persona. Carolina, la amistad duplica las alegrías, eres ejemplo de que con esfuerzo todo es posible. Mis niñas chicharreras Narganes, Navarro, Lydia, Ana, Laura, dicen que la universidad crea relaciones especiales y es que cada reencuentro es como si el tiempo no hubiera pasado. Narganes, mi florecilla silvestre, eres como una hermana y mi refugio. Laura Poole, Víctor López, Danya, Elma, Montse y Bárbara, por saber disfrutar y ayudarme a desconectar del trabajo. A todos les agradezco por siempre tener una palabra de aliento, por tenderme una mano y por tener una sonrisa para mí cuando estaba triste.

A mis tíos y primos Batista, esos  $((11+) \times 2) + 36 + 6$  suma y sigue. A mi familia que me ha visto crecer. He filtrado que la unión hace la fuerza y la cooperación unifica

montañas, imposible sentirse sola. Dávila, son puro amor y humildad, por enseñarme a dejar fluir. Beneyto, no tengo palabras. Mariflor, cariño infinito, eres un ejemplo de actitud ante la vida. Gracias a todos por el amor incondicional.

Sin duda, el desarrollo de esta tesis es gracias al apoyo de mi familia, mi mayor fortaleza. A Beatriz y a Paola, a José, a Edmundo y especialmente a mi madre. Gracias por ser un magnífico ejemplo a seguir, por aguantar las frustraciones y los malos momentos, y es que la investigación puede ser muy dura. Los he echado mucho de menos. Gracias por cuidarme, por tantísimo amor y por estar siempre ahí durante todo el proceso. Son mis raíces en la tierra y mis alas para volar. Hermanas, ustedes son esa parte de mí que no soy yo. Gracias por apoyarme a emprender este viaje, por ser mi guía, por mostrarme el mejor camino, por detenerme cuando debían y empujarme cuando tenía miedo.

A todos, Gracias.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

---





# Índice de Contenidos

<b>Abreviaturas/Abbreviations</b>	<b>37</b>
<b>Abstract</b>	<b>45</b>
<b>1 Capítulo. Introducción</b>	<b>49</b>
1.1 Concepto general de grasa corporal	51
1.1.1 <i>Definición de grasa corporal y obesidad</i>	51
1.1.2 <i>Fisiopatología de la adiposidad</i>	52
1.2 Factores implicados en el porcentaje de grasa corporal	54
1.2.1 <i>Sexo</i>	54
1.2.2 <i>Edad</i>	55
1.2.3 <i>Raza</i>	55
1.3 Epidemiología descriptiva de la obesidad	56
1.3.1 <i>Prevalencia</i>	56
1.3.2 <i>Mortalidad atribuida a la obesidad</i>	60
1.4 Complicaciones para la salud del exceso de grasa corporal	62
1.4.1 <i>Gripe</i>	64
1.4.2 <i>Hipertensión arterial</i>	66
1.4.3 <i>Diabetes mellitus</i>	68
1.4.4 <i>Síndrome metabólico</i>	70
1.4.5 <i>Cáncer colorrectal</i>	71
1.5 Paradoja de la obesidad y concepto de peso normal obeso	75
1.6 Métodos de valoración de la grasa corporal	76
1.6.1 <i>Índice de masa corporal</i>	77
1.6.2 <i>Perímetro abdominal</i>	78
1.6.3 <i>Otros estimadores antropométricos</i>	78
1.7 El estimador CUN-BAE	81
<b>2 Capítulo. Objetivos</b>	<b>83</b>
2.1 <i>Objetivo general</i>	85
2.2 <i>Objetivos específicos</i>	85
<b>3 Capítulo. Plan de trabajo y descripción de los proyectos científico</b>	<b>87</b>
3.1 <i>Descripción de los proyectos</i>	89
3.1.1 <i>Proyecto MCC-Spain</i>	90

3.1.2	<i>Factores de riesgo de hospitalización por gripe A(H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles</i>	92
3.1.3	<i>Estudio ENRICA</i>	93
<b>4</b>	<b>Capítulo. Resultados. Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE</b>	<b>95</b>
	CHAPTER 5	101
<b>5</b>	<b>Chapter. Results. Comparison of body mass index, waist circumference and the CUN-BAE body fat estimation in individuals older than 50 years. MCC-Spain Project</b>	<b>101</b>
5.1	Background	103
5.2	Material and methods	105
5.3	Results	107
5.4	Discussion	112
5.5	Conclusion	115
<b>6</b>	<b>Capítulo. Resultados. Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal y el CUN-BAE</b>	<b>117</b>
6.1	Introducción	119
6.2	Material y métodos	120
6.3	Resultados	122
6.4	Discusión	125
6.5	Conclusiones	127
<b>7</b>	<b>Chapter. Results. Comparison of body mass index with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and Type 2 diabetes</b>	<b>129</b>
7.1	Background	131
7.2	Material and methods	132
7.3	Results	134
7.4	Discussion	140
7.5	Conclusions	143

<b>8 Chapter. Results. Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions</b>	<b>145</b>
8.1 Background	147
8.2 Material and methods	148
8.3 Results	153
8.4 Discussion	164
8.5 Conclusions	166
<b>9 Capítulo. Resultados. Medidas corporales, índice de masa corporal y CUN-BAE, y su relación con el riesgo de cáncer colorrectal. Proyecto MCC-Spain.</b>	<b>167</b>
9.1 Introducción	169
9.2 Material y métodos	171
9.3 Resultados	173
9.4 Discusión	182
9.5 Conclusiones	185
<b>10 Capítulo. Corolario</b>	<b>187</b>
<b>11 Capítulo. Conclusiones/ Conclusions</b>	<b>199</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>205</b>
<b>ANEXO I. Artículos publicados</b>	<b>228</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

---



## Índice de Figuras

Figura 1.- Marco conceptual sobre los principales factores implicados en la obesidad.....	53
Figura 2.- Evolución mundial de las prevalencias de obesidad (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) entre 1975 y 2015, según sexo.....	57
Figura 3.- Prevalencias de obesidad (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) por región geográfica.....	58
Figura 4.- Tendencia de las categorías del índice de masa corporal entre 1975 y 2016 en España, según el sexo.....	60
Figura 5.- Relación entre el índice de masa corporal con la mortalidad global por sexo en un meta-análisis de estudios prospectivos.....	61
Figura 6.- Mortalidad global asociadas con un alto índice de masa corporal en 2015.....	63
Figura 7.- Tasa mundial (estandarizadas por edad) de Hipertensión ( $\geq 140$ mmHg).....	66
Figura 8.- Tendencia global (estandarizadas por edad) de la incidencia de cáncer colorrectal entre 1990 y 2015.....	72
Figura 9.- Relación entre el índice de masa corporal y el cáncer colorrectal por 5 kg/m <sup>2</sup> .....	73
Figura 10.- Distribución geográfica de los centros de investigación y hospitales participantes en el estudio MCC-Spain.....	91
Figura 11.- Esquema de selección de los controles.....	93
Figura 12.- Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal estimado según el CUN-BAE.....	99
Figure 13.- Distribution of CUN-BAE with traditional anthropometric measures.....	109
Figure 14.- Distribution for CUN-BAE and BMI. Straight-line equation and correlation by sex and age.....	135
Figure 15.- Distribution of number of cases of hypertension and aOR, by sex.....	137
Figure 16.- Distribution of the number of cases of type 2 diabetes and aOR, by sex.....	139
Figure 17.- Odds ratio for the association per 1-SD increment of standard anthropometric measure with cardiometabolic conditions.....	156
Figura 18.- Splines cúbicos de la distribución del riesgo de cáncer de colon según el IMC y el %GC estimado con el CUN-BAE en hombres.....	178
Figura 19.- Splines cúbicos de la distribución del riesgo de cáncer de colon según el IMC y el %GC estimado con el CUN-BAE en mujeres.....	179





## **ÍNDICE DE TABLAS**

---



## Índice de Tablas

Tabla 1.- Criterios armonizados para el diagnóstico del síndrome metabólico. .....	69
Tabla 2.- Clasificación del índice de masa corporal según la OMS.....	76
Tabla 3.- Ecuaciones estimadoras del porcentaje de grasa corporal para adultos basadas en IMC, altura y/o peso.....	78
Tabla 4.- Ecuaciones estimadoras del porcentaje de grasa corporal para adultos basadas en perímetro de cintura o cadera.....	79
Table 5.- Characteristics of the study population.....	108
Table 6.- Pearson correlation between CUN-BAE, BMI and waist circumference.....	110
Table 7.- Distribution of individuals according to the different obesity criteria. .....	111
Table 8.- Weighted Kappa Index Agreement.....	112
Tabla 9.- Características de los casos hospitalizados y de los casos ambulatorios.....	123
Tabla 10.- Riesgo de hospitalización por gripe y fracción atribuible poblacional según se valore la grasa corporal con el IMC o con el CUN-BAE. .....	124
Table 11.- Correlation and degree of agreement between CUN-BAE and BMI and prevalence of obesity according to sex and age groups.....	135
Table 12.- Distribution of prevalence and risk of hypertension by sex according to BMI and CUN-BAE.....	136
Table 13.- Distribution of prevalence and risk of diabetes by sex, according to BMI and CUN-BAE.....	138
Table 14.- Baseline characteristics of the study population.....	154
Table 15.- Pearson correlation of anthropometric measures.....	155
Table 16.- Odds ratio for the association of standard anthropometric measures with cardiometabolic conditions in men.....	158
Table 17.- Odds ratio for the association of standard anthropometric measures with cardiometabolic conditions in women.....	159
Table 18.- Odds ratio for the association of anthropometric measures, rCUN- BAE and BMI mutually adjusted, with cardiometabolic conditions using the residual method.....	160
Tabla 19.- Odds ratio for the association of anthropometric measures, rCUN- BAE and WC mutually adjusted, with cardiometabolic conditions using the residual method.....	161
Table 20.- Post-estimation Akaike information criterion (AIC).....	162

---

Table 21.- Odds ratio for the association of CUN-BAE with cardiometabolic conditions, within BMI categories.....	163
Tabla 22.- Características principales de los casos y controles de la población a estudio según sexo. ....	174
Tabla 23.- Distribución según categorías de IMC y CUN-BAE según sexo y localización.....	175
Tabla 24.- Relación entre el IMC y el CUN-BAE, como variables cuantitativas, y el CCR según sexo y localización. ....	177
Tabla 25.- Relación entre el IMC y el CUN-BAE, como variables categóricas y por 5 unidades de incremento, con el CCR según sexo y localización.....	181

# **ABREVIATURAS ABBREVIATIONS**

---



## Abreviaturas

<b>AFp</b>	Fracción atribuible poblacional
<b>BIA</b>	Impedancia bioeléctrica
<b>BOD-POD</b>	Pletismografía por desplazamiento de aire
<b>CC</b>	Cáncer de colon
<b>CCR</b>	Cáncer colorrectal
<b>CR</b>	Cáncer de recto
<b>CUN-BAE</b>	Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator
<b>DALYs</b>	Años de vida ajustados por discapacidad
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DXA</b>	Absorciometría dual de rayos X
<b>ENRICA</b>	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
<b>ENS</b>	Encuesta Nacional de Salud en España
<b>GC</b>	Grasa corporal
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>MetS</b>	Síndrome metabólico
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ORa</b>	Odds Ratio ajustado
<b>ORc</b>	Odds Ratio cruda
<b>PA</b>	Perímetro abdominal
<b>PC</b>	Perímetro de cintura
<b>pr</b>	Proporción de sujetos en el nivel de exposición
<b>TAC</b>	Tomografía axial computarizada

---



## Abbreviations

<b>ABSI</b>	A Body Shape Index
<b>AFp</b>	Population attributable fraction
<b>AHT</b>	Arterial hypertension
<b>AIC</b>	Akaike information criterion
<b>aOR</b>	Adjusted Odds Ratio
<b>BF</b>	Body fat
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CI</b>	Confidence intervale
<b>cOR</b>	Crude Odds Ratio
<b>CUP</b>	Continuous Update Project of World Cancer Research Fund International
<b>DARIOS</b>	Dyslipaemia, Atherosclerosis Risk and increased hsCRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DXA</b>	Dual-energy X-ray absorptiometry
<b>ENRICA</b>	Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain
<b>HbA1c</b>	Glycosylated haemoglobin
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>MetS</b>	Metabolic syndrome
<b>NHANES</b>	National Helath and Nutrition Examination Survey
<b>NHIES</b>	National Health Interview and Examination Surveys
<b>NIH</b>	National Institutes of Health, USA
<b><i>rCUNBAE</i></b>	residual CUN-BAE
<b>WC</b>	Waist circumference
<b>WHO</b>	World Health Organization

---

# **ABSTRACT**

---



## **Abstract**

Obesity and overweight are a world-wide epidemic and a relevant Public Health problem. It is well established that the excess of body fat (BF) is associated with cardiometabolic risk factors, some types of cancer and other main causes of death. However, nearly 40% of deaths and the disability-adjusted life-years attributed to high body mass index (BMI,) occurred in individuals who were not obese ( $BMI < 30\text{kg/m}^2$ ).

In general population, the most widely measures used to define the excess BF are BMI and waist circumference (WC). BMI maybe not fully capture the complex biology of body fat. In this way, subjects with a normal body weight according to BMI, but a high body fatness percentage were associated with a significantly higher risk of developing cardiometabolic diseases, cancer and mortality.

In this regard, an alternative anthropometric method that deserves special consideration is the CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator) index. This estimator of BF% is based on BMI, sex and age of Caucasian subjects to attempt a better prediction of body fatness in adults. CUN-BAE may help identify individuals with a normal BMI but who are metabolically unhealthy.

This Doctoral Thesis is dedicated to the analytical epidemiological study of the CUN-BAE predictive ability associated with various health conditions and its relationship with BMI and WC in Spanish adult population. For these reasons, objectives of the present Doctoral Thesis are: 1) to provide the transfer to clinical practice of CUN-BAE using a color scale; 2) to compare the relationship between CUN-BAE, BMI and WC; 3) to estimate the association of CUN-BAE with transmissible diseases (influenza) and chronic health conditions (hypertension, diabetes, metabolic syndrome; 4) to quantify the contribution of BF excess to the burden of this disease; 5) to evaluate whether CUN-BAE,

---

independent of its components (BMI, age and sex) is related to cardiometabolic conditions; 5) to estimate the association of CUN-BAE and BMI with the risk of colorectal cancer by sex and anatomical location of the tumor.

Methodologically the thesis has been performed using data from three scientific projects: the MCC-Spain study, “Factores de riesgo de hospitalización debido a la gripe A(H1N1)” study and ENRICA study. Then, we used different analytical strategies (i.e. Pearson correlation, kappa index, logistic regression conditional, no-conditional and using mixed models; flexible modeling of cubic splines, population attributable fraction, Akaike information criterion, etc).

Therefore, as the main result and conclusions of this work we can highlight the fact that: 1) the representation of CUN-BAE on color scale of BF% may help to facilitate its use in the clinical; 2) the correlation of CUN-BAE with BMI and WC are moderate, although it improves according to sex and age; 3) the BF excess, measured by CUN-BAE, is associated with an increase of hospitalization due to influenza A (H1N1), moreover BMI could be underestimating the population fraction attributable to BF excess in hospitalization by influenza, especially in non-vaccinated and in less than 65 years old subjects; 4) CUN-BAE was more strongly associated with the hypertension, diabetes, metabolic syndrome than BMI and WC; 5) the BF% estimated by the CUN-BAE may help to identify individuals with cardiometabolic risk conditions beyond the components of its equation: sex, age and BMI; and 7) The difference in the association between BF% and colorectal cancer risk in men and women, may not be related to its estimation by the BMI or CUN-BAE.







# CAPÍTULO 1

---

## *Introducción*



"La felicidad del cuerpo se funda en la salud; la del entendimiento, en el saber", **Tales de Mileto**

## ***1. Introducción***

### **1.1 Concepto general de grasa corporal**

#### ***1.1.1 Definición de grasa corporal y obesidad***

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso y la obesidad como “*acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud*”<sup>1,2</sup>, concepto que ha sido aceptado por la mayoría de instituciones sanitarias a nivel mundial<sup>3-5</sup>.

La obesidad se asocia con el aumento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia) y/o incremento en el número de adipocitos (hiperplasia) El tejido adiposo o masa grasa es un órgano del cuerpo humano que cumple funciones estructurales y endocrino-metabólicas<sup>6</sup>. Los depósitos de tejido adiposo no constituyen un órgano uniforme y se han descrito dos localizaciones: visceral y subcutánea. Además, la distribución anatómica de la grasa afecta a los parámetros metabólicos, así el exceso de grasa acumulada en las vísceras, obesidad central o abdominal, se relaciona con un tejido metabólico más activo<sup>6,7</sup>.

Aunque no todos los individuos tenemos la misma complexión, generalmente el aumento del porcentaje de grasa corporal (%GC) se ve reflejado en un aumento del peso corporal total<sup>2,8,9</sup>. Tan evidente es el vínculo que *los Centers for Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos (CDC) definen el sobrepeso y la obesidad como “*el peso superior a lo que se considera saludable para una altura determinada*”<sup>10</sup>. Por ello, la definición práctica más extendida de obesidad se basa en el índice de masa corporal

---

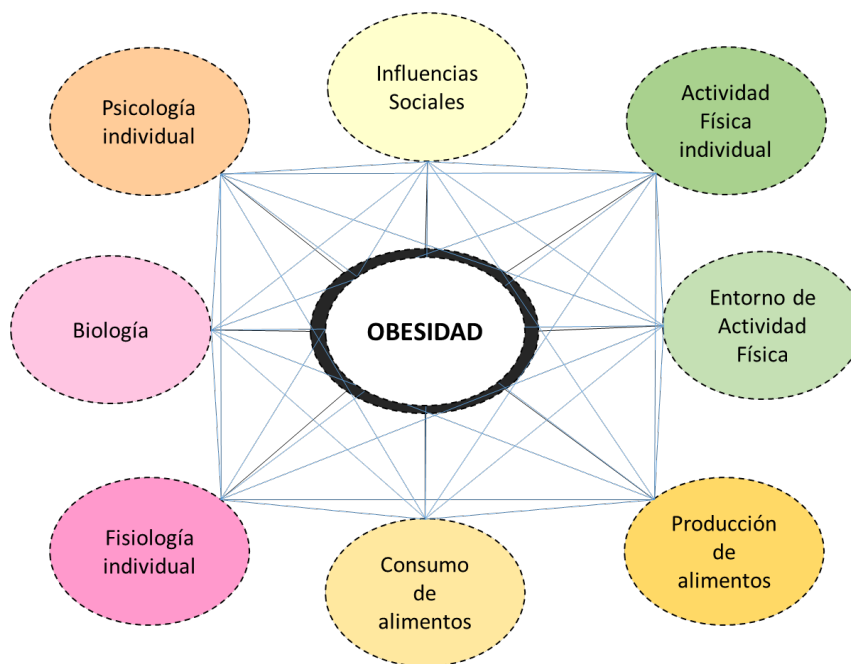
(IMC) que vincula la talla y el peso. De este modo, la OMS ha establecido los límites de 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> como puntos de corte para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad, respectivamente <sup>1,2</sup>.

Un concepto importante de todas las definiciones de obesidad es su posible implicación en la salud. Ya Hipócrates mencionó la importancia de sus comorbilidades, *"la corpulencia no es solo una enfermedad en sí misma, sino el precursor de otros"*. El IMC y otros indicadores antropométricos han demostrado una estrecha correlación con el riesgo de efectos adversos sobre la salud y la mortalidad; de manera que las guías clínicas recomiendan actualmente su uso como predictor de obesidad <sup>7,11,12</sup>. No obstante, ya desde 1985 en un consenso de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) <sup>7</sup> aconsejan interpretar el IMC con cautela, pues advierten que el %GC varía en individuos de la misma altura y peso. De manera que, NIH recomienda valorar otros métodos alternativos de evaluar la grasa corporal y medir obesidad <sup>12-15</sup>.

### ***1.1.2 Fisiopatología de la adiposidad***

La obesidad se considera un desequilibrio energético, producida por una ingesta calórica superior al gasto energético de manera crónica. Sin embargo, dicho concepto de homeostasis energética podría resultar excesivamente simplista <sup>3,16,17</sup>. Actualmente, los conocimientos sobre epigenética y biología permiten plantear la etiopatogenia de la obesidad como un fenómeno mucho más complejo. Así, la obesidad se aborda como un trastorno multifactorial en cuya aparición influyen factores genéticos, metabólicos, fisiológicos, socio-culturales y del estilo de vida <sup>3,16-18</sup>.

**Figura 1.- Marco conceptual sobre los principales factores implicados en la obesidad.**



*Fuente: Adaptación del Shift Nutrition & Health 2020 project. 2008 <sup>19</sup>*

En las últimas décadas ha cambiado drásticamente el concepto de tejido adiposo. Durante muchos años, se le atribuía un papel pasivo cuya función básica era el almacenamiento de lípidos y liberación de energía. Hoy en día, es sabido que el tejido adiposo es un órgano endocrino metabólicamente activo y dinámico <sup>20,21</sup>. La célula que caracteriza al tejido adiposo es el adipocito, si bien también están presentes células madre, pre-adipocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células endoteliales <sup>6,7</sup> que segregan factores bioactivos llamados adipocinas como las hormonas leptina, adipoquina, adiponectina, citosina, resistina; el factor de necrosis tumoral TNF $\alpha$ , la interleuquina-6, proteínas del sistema renina-angiotensina, la adipsina, la proteína ASP estimulante de la acilación; además el tejido adiposo está implicado en el metabolismo de los esteroides sexuales o glucocorticoides entre otros <sup>22,23</sup>. Por ello, un exceso del tejido adiposo o masa grasa produce importantes cambios metabólicos que dan lugar a las complicaciones para la salud <sup>6,7</sup>.

---

## **1.2 Factores implicados en el porcentaje de grasa corporal**

La proporción de masa grasa en relación con el resto de componentes magros del cuerpo (agua, hueso, músculos, etc.) depende de factores tanto genéticos como ambientales <sup>2,24</sup>. De manera que, en relación a la cantidad de %GC que presenta cada individuo existen marcadores biológicos que nos predisponen hacia una mayor o menos acumulación de tejido adiposo como son el sexo, la edad o la raza entre otros <sup>2,24,25</sup>.

### ***1.2.1 Sexo***

Existen diferencias biológicas en el %GC en función del sexo <sup>2</sup>, donde para un mismo valor de IMC las mujeres suelen presentar un 10% más de grasa corporal que los hombres adultos <sup>2,24,26,27</sup>. También existen diferencias en la distribución de la grasa; en el caso de los hombres suelen mostrar tendencia a la acumulación de GC en las zona abdominal-central con predominio de tejido adiposo visceral, a este fenotipo se le denomina androide. Mientras que las mujeres suelen presentar acumulación de grasa subcutánea en glúteos y femoral preferentemente; si bien durante la menopausia se produce una redistribución del tejido adiposo hacia un fenotipo más androide <sup>22,24,25,28,29</sup>.

Los mecanismos que regulan el tamaño y la función de los tejidos adiposos específicos en hombres y mujeres siguen siendo poco conocidos, aunque se cree que están modulados por las hormonas sexuales. Por ejemplo, la transición de la distribución de la grasa que se produce en las mujeres durante la menopausia es atribuido a un descenso de los niveles de estrógenos <sup>24,30</sup>. Además, existen diferencias en la regulación endocrina de la función de los adipocitos que podrían explicar la dismorfología sexual en la sensibilidad a la insulina, donde las mujeres presentan niveles circulantes más altos de leptina y adiponectina incluso durante la post-menopausia <sup>24,30-32</sup>.

### **1.2.2 Edad**

Uno de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento natural del organismo es el aumento progresivo de la grasa corporal con la disminución de la masa magra, principalmente de componente muscular; ello ocurre incluso en individuos que mantienen un mismo valor de IMC a lo largo de los años. Dichos cambios en la composición corporal están relacionados con la disminución con la edad de factores endocrino como la somatotropina o la testosterona, así como alteraciones en el balance energético con reducciones en el metabolismo <sup>22,33-35</sup>.

Además, el exceso de grasa corporal parece seguir teniendo efectos adversos para la salud en la vejez <sup>22,25,26,36</sup>. El estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) mostró que la masa grasa se asocia positivamente con la mortalidad a lo largo de la vida, mientras que la masa magra mostró una asociación inversa <sup>37</sup>. De manera que, el IMC subestima el incremento del porcentaje de GC y no se considera un índice antropométrico adecuado en las personas ancianas <sup>22,36,38-40</sup>.

### **1.2.3 Raza**

Una cuestión relevante es el hecho de que el %GC varía en los diferentes grupos raciales y étnicos, especialmente en las mujeres. Para un mismo valor del IMC, la raza asiática o los hispanos americanos presentan una mayor proporción de GC que los caucásicos, por el contrario, los negros o polinesios muestran menor % GC <sup>25,27,38,41-45</sup>.

Además de la disparidad racial en el %GC, los riesgos asociados para la salud también están condicionado por la raza; donde en comparación con los caucásicos los individuos negros presentan un menor riesgo y los asiáticos un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad. Ello podría ser debido a que los caucásicos

---

son más altos, tienen una mayor proporción de masa muscular y son más propensos a la acumulación de grasa blanca que los asiáticos, lo cual se relaciona con menores prevalencia de alteraciones metabólicas. Por ello, la capacidad predictiva del IMC para identificar trastornos metabólicos difiere entre las diferentes razas<sup>22,46,47</sup>. Actualmente se han propuesto puntos de corte específicos de IMC y perímetro abdominal para los diferentes grupos étnicos<sup>48</sup>.

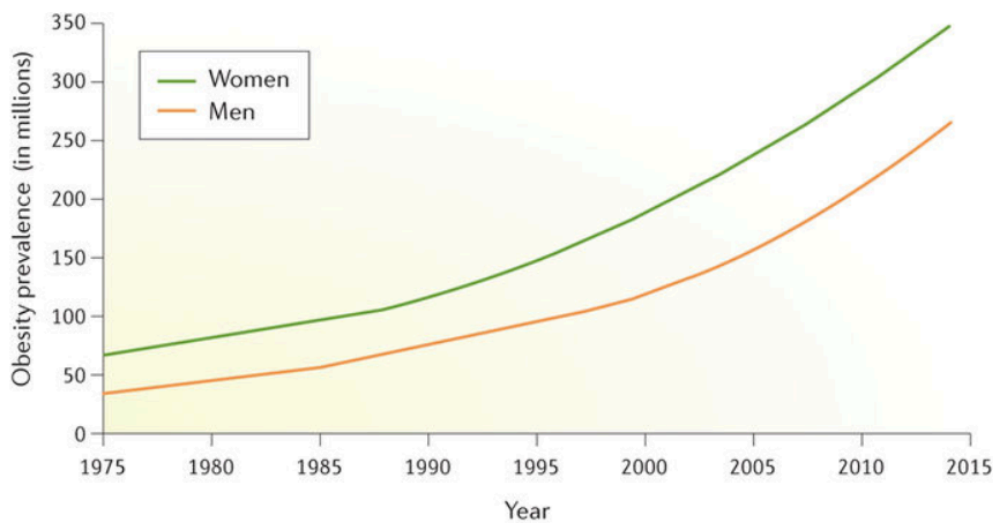
### **1.3 Epidemiología descriptiva de la obesidad**

#### ***1.3.1 Prevalencia***

El exceso de grasa corporal se considera la epidemia del siglo XXI, según la OMS, llegando a alcanzar magnitudes pandémicas<sup>1</sup>. En cifras absolutas a nivel mundial en 2016, alrededor de 2100 millones de personas adultas tenían exceso de peso, de las cuales más de 600 millones presentaban obesidad de acuerdo a las categorías de IMC de la OMS<sup>49</sup>. Igualmente, 107.7 millones de niños presentaron obesidad infantil a nivel mundial en 2015<sup>49</sup>. Al estandarizar por edad, ello supone que alrededor del 39% de la población adulta mundial presentan exceso de peso y el 13% obesidad (en torno al 11% de los hombres y 15% de las mujeres) en el 2014<sup>49,50</sup>. Así bien, las estimaciones sugieren que las mujeres presentan una mayor frecuencia de obesidad, mientras que el sobrepeso es más prevalente en los hombres a nivel global<sup>17,50</sup>. Por otro lado, las prevalencias tanto de sobrepeso como de obesidad incrementan con la edad, y existe un despunte en las prevalencias de obesidad en la franja de 60-64 y 70-74 años, donde la tendencia comienza a descender<sup>51,52</sup>.



**Figura 2.- Evolución mundial de las prevalencias de obesidad (IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) entre 1975 y 2015, según sexo.**



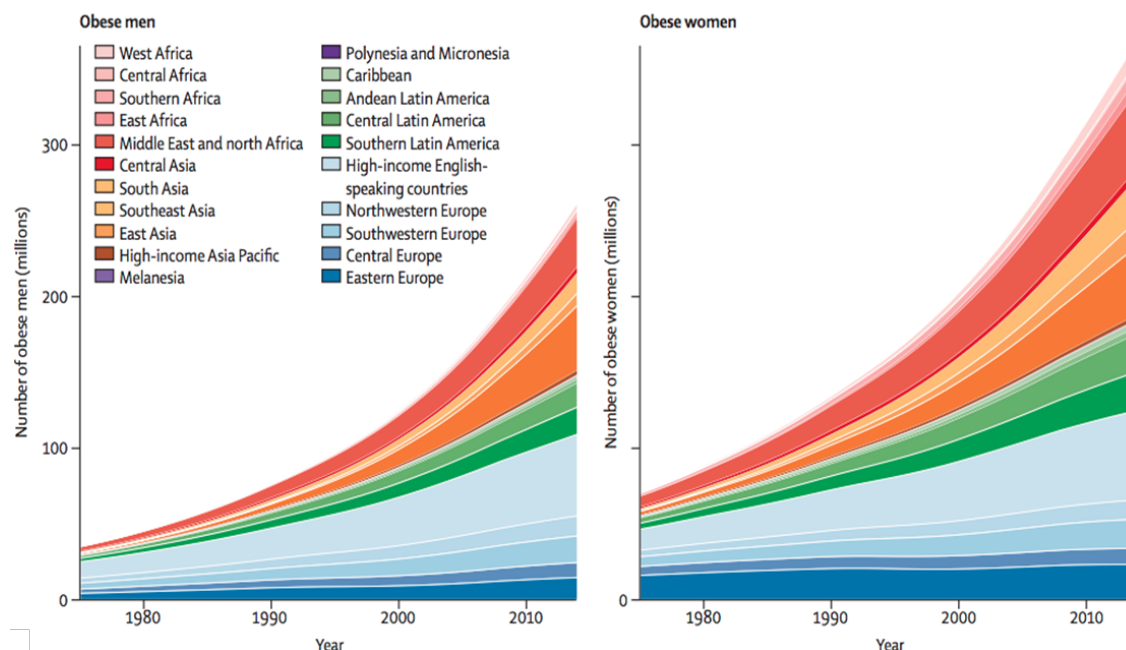
Fuente: Gonzalez-Muniesa , et al. Nat Rev Dis Primers 2017 <sup>17</sup>

Durante las últimas cuatro décadas, el IMC promedio ha aumentado en todas las regiones del mundo <sup>51,52</sup>. En 1975, el IMC medio estandarizado por edad era de 21.7 kg/m<sup>2</sup> en hombres y 22.1 kg/m<sup>2</sup> en mujeres <sup>51,53</sup>. Mientras que en 2014, se incrementó hasta cerca de 24 kg/m<sup>2</sup> en ambos sexos <sup>50</sup>, aunque otras estimaciones informan de un mayor incremento en hombres <sup>53</sup>. Respecto al IMC por categorías, las prevalencias de sobrepeso y obesidad están igualmente aumentando en todo el mundo a un ritmo alarmante <sup>1,52</sup>. En 1980 las prevalencias mundiales de obesidad eran del 4,8% en hombres y 7.9 % en mujeres, mientras que en 2015 fueron superiores del 13% como se informó anteriormente <sup>49,54</sup>. En cuanto al sobrepeso, se incrementado un 27.5% la proporción de adultos con un IMC igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup> en 2013 <sup>52,54</sup>. También destacar un sustancial incremento del 47.1% de la frecuencia de la obesidad infantil para el mismo período <sup>52</sup>.

Si esta tendencia continúa, se estima que para 2025 la prevalencia mundial de obesidad alcanzará el 18% en los hombres y superará el 21% en las mujeres, así como el

57.8% de los adultos a nivel mundial podrían tener un IMC excesivo. Por lo que la probabilidad de alcanzar el objetivo mundial de obesidad propuesto por la OMS es prácticamente nula <sup>50,55</sup>.

**Figura 3.- Prevalencias de obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) por región geográfica.**



Fuente: NCD Risk Factor Collaboration. Lancet 2016 <sup>50</sup>

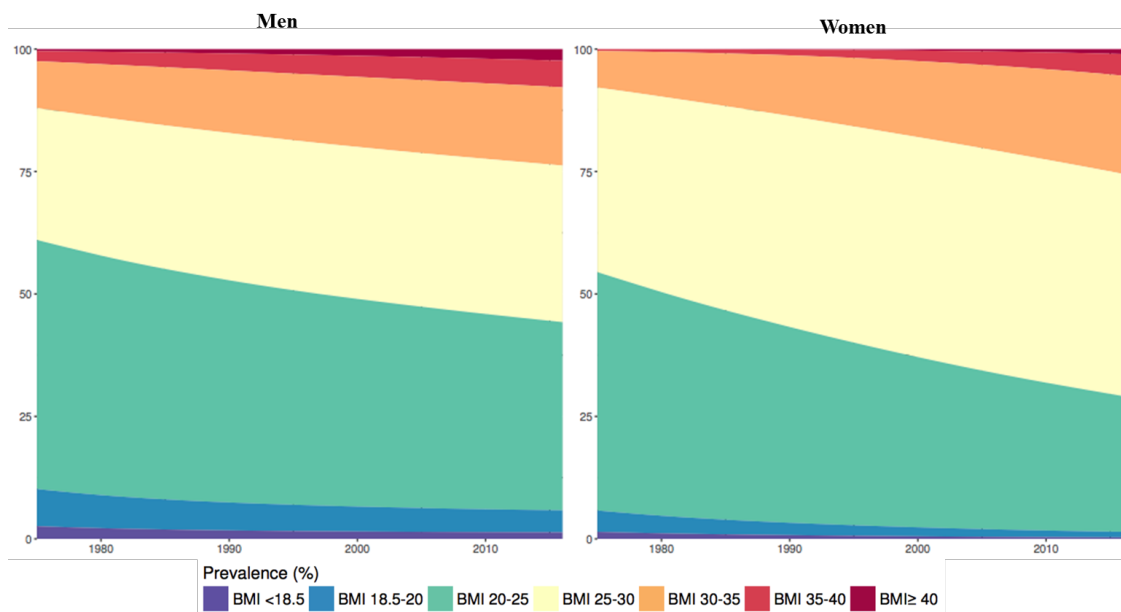
Existen grandes diferencias a nivel mundial según la región geográfica y el sexo. Así, en los países de altos ingresos las prevalencias de obesidad más altas se encuentran entre los hombres, mientras que en el caso de las regiones en desarrollo las mujeres presentan frecuencias más elevadas <sup>49,56</sup>. En los últimos 25 años el crecimiento porcentual de sobrepeso y obesidad entre los países desarrollados y en desarrollo en adultos es similar <sup>49,56</sup>. De hecho, actualmente, en los países de bajo-medio índice socioeconómico existe una tendencia de incremento en las frecuencias del sobrepeso y obesidad que no parecen tener un punto de inflexión. Mientras que, recientemente se ha producido una desaceleración en las tendencias medias de IMC en los países de altos ingresos como angloparlantes, Asia, el Pacífico, América Central, América Latina y noroeste y suroeste

de Europa<sup>51,52</sup>. Si bien, son todavía los países industrializados los más afectados, llegando a duplicar las prevalencias de obesidad con respecto a los países de bajo índice socioeconómico<sup>49,56</sup>.

En Europa, igualmente se ha producido un aumento importante de la obesidad en las últimas décadas. Donde preocupa especialmente que 1 de cada 3 niños presentan obesidad infantil<sup>57</sup>. Al igual que en otras regiones del mundo, dentro de Europa existe una amplia variabilidad en las frecuencias de obesidad, situándose España muy por encima del promedio<sup>58,59</sup>. Según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del 2016<sup>60</sup>, en nuestro país más de la mitad de la población de 18 años o más presenta exceso de peso, de los cuales el 16.9% (un 17.1% hombres y 16.7% mujeres) de las adultos padece obesidad. En este sentido, el estudio ENRICA<sup>61</sup>, llevado a cabo entre los años 2008 y 2010, donde la altura, el peso y la cintura fueron medidos en todos los participantes, describe una prevalencia de obesidad en adultos del 22.9%, llegando incluso a alcanzar el 35.1% en mayores de 65 años<sup>62</sup>. Además, más del 36% de los adultos españoles presenta obesidad abdominal<sup>62,63</sup>.

La tendencia actual en nuestro país es similar al resto de los países de altos ingresos; con un incremento más marcado en hombres que en mujeres<sup>60</sup>. En 1987 un 7.4% de la población presentaba un  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ , aumentando al doble las prevalencias en los últimos 25 años. Si bien según la ENS desde 2014 las tendencias en el incremento de las prevalencias de obesidad se han suavizado<sup>60</sup>.

**Figura 4.- Tendencia de las categorías del índice de masa corporal entre 1975 y 2016 en España, según el sexo.**



Fuente: NCD Risk Factor Collaboration. Lancet 2017 <sup>51</sup>

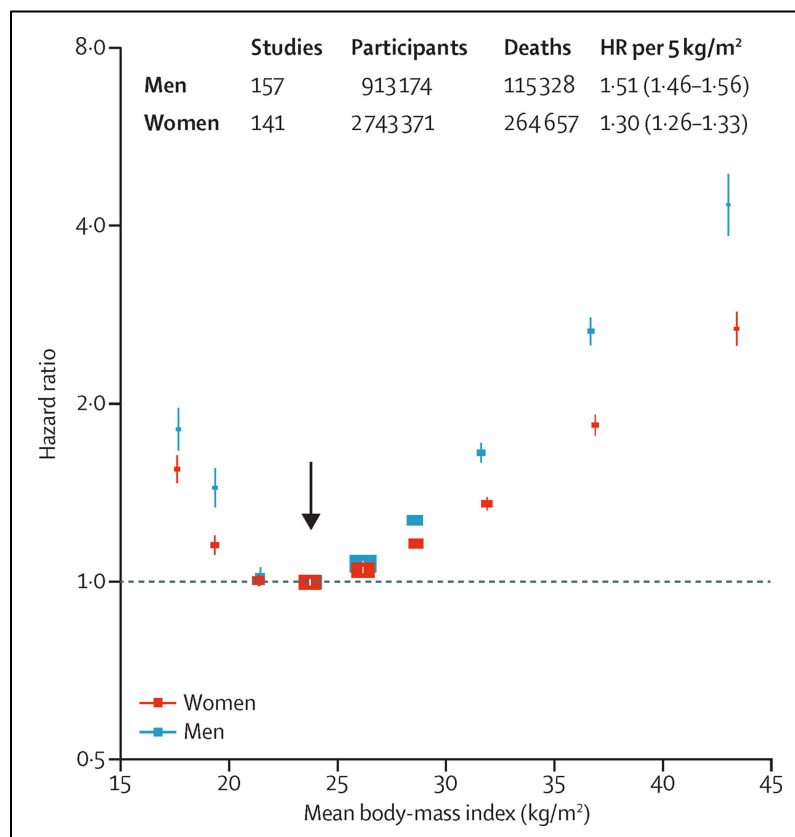
### ***1.3.2 Mortalidad atribuida a la obesidad***

Se estima que el exceso de peso contribuyó a 4 millones de muertes en 2015, lo que representó el 7.1% de las muertes por cualquier causa a nivel mundial <sup>49</sup>, reduce la esperanza de vida en 7 años <sup>3</sup> y contribuye a 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) <sup>53</sup>. Además, presenta una tendencia en aumento, en los últimos 25 años la tasa global de muertos se ha incrementado en más del 28%, pasando de 41.9 muertes por 100000 habitantes en 1990 a 53.7 muertes por 100000 habitantes en 2015 <sup>3</sup>.

Del total de muertes atribuidas al IMC, el 39% corresponde a la categoría de normopeso y sobrepeso <sup>49</sup>. Ha sido ampliamente estudiada la curva dosis-respuesta del IMC en forma de J o U y su relación con la mortalidad por todas las causas; donde está establecido que tanto el bajo peso como la obesidad están relacionados con el aumento del riesgo de mortalidad mas está en discusión la influencia del sobrepeso y el valor de

referencia del IMC de menor riesgo <sup>64-68</sup>. Así mismo, índices de obesidad abdominal como el perímetro de cintura (PC) y la relación cintura-cadera también se asocian consistentemente con la mortalidad, aunque existen controversias sobre si es necesario su uso combinado con el IMC <sup>66,68-70</sup>. Por su parte, la grasa corporal también se ha relacionado con mayor mortalidad <sup>71-73</sup>. En el estudio NHANES empleando absorciometría dual de rayos X (DXA) los individuos en el cuartil más alto de %GC presentaron un 48% más riesgo de mortalidad por cualquier causa <sup>71</sup>. Además se ha observado que individuos con un peso normal pero con altos niveles de %GC tienen mayores prevalencias de mortalidad por enfermedad cardiometabólica <sup>74-78</sup>.

**Figura 5.- Relación entre el índice de masa corporal con la mortalidad global por sexo en un meta-análisis de estudios prospectivos.**



Fuente: Global BMI Mortality Collaboration. Lancet 2016 <sup>64</sup>  
 Nota: referencia 22.5-25 kg/m<sup>2</sup>. Los análisis están restringidos a los no fumadores sin enfermedad crónica preexistente.

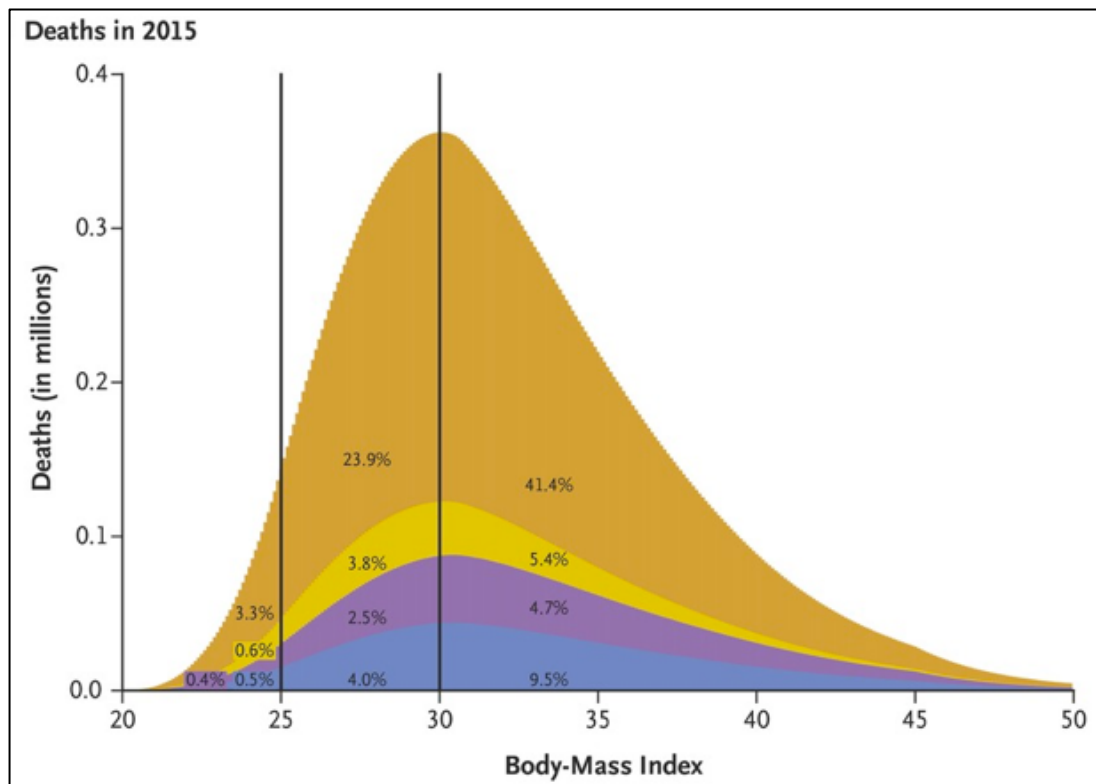
---

## **1.4 Complicaciones para la salud del exceso de grasa corporal**

La obesidad, es considerada una de las alteraciones metabólicas de mayor repercusión; dado que el exceso de peso es un factor de riesgo bien establecido de un gran número de problemas de salud, que abarca tanto enfermedades transmisibles como no transmisibles<sup>60,79,80</sup> y sus implicaciones para la salud han sido ampliamente estudiadas en la literatura<sup>3,16,17,60,79,81-85</sup>. Las complicaciones para la salud asociados con la obesidad incluyen, entre otros, los siguientes:

- Sistema Inmune: inflamación, infecciones, bacteriemia, producción de anticuerpos, tiempo de cicatrización.
- Cardiovasculares: hipertensión arterial, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad isquémica del corazón, disritmias, trombosis venosa profunda.
- Endocrino-metabólicas: diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, síndrome metabólico.
- Hepáticas: alteraciones de los lípidos, esteatohepatitis no alcohólica.
- Músculo-esquelética: osteoartritis, artritis, gota, dolor lumbar.
- Psicológico-sociales: trastornos psicológicos, depresión, ansiedad, baja autoestima.
- Ginecológicas y genitourinarias: síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, cálculos biliares.
- Respiratorias: gripe y otras infecciones de las vías respiratorias, apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación de la obesidad.
- Gastrointestinales: reflujo gastroesofágico, pancreatitis, hernias abdominales.
- Cáncer: colorrectal, esófago, endometrio, mama en postmenopáusicas, hígado, riñón.

Figura 6.- Mortalidad global asociadas con un alto índice de masa corporal en 2015.



Fuente: Adaptada de *The GBD 2015 Obesity Collaborators. N Engl J Med* 2017<sup>49</sup>

El IMC elevado representó el cuarto factor de riesgo modificable de mayor contribución en DALYs en 2015<sup>79</sup>. Así, entre las principales causas de muerte y DALYs atribuidos a un alto IMC destacan las enfermedades cardiovasculares, seguida de la diabetes tipo 2, la enfermedad renal crónica y algunos cánceres<sup>3,49,53</sup>.

### 1.4.1 Gripe

#### 1.4.1.1 Definición y Etiología

La gripe o influenza es una infección vírica aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior. Es normalmente una enfermedad autolimitada<sup>86</sup> que en algunos grupos poblacionales puede conllevar graves complicaciones y dar lugar a hospitalización e incluso la muerte<sup>86-88</sup>.

---

### 1.4.1.2 Epidemiología

El virus de la gripe se transmite con facilidad y suele propagarse rápidamente en forma de epidemias estacionales anuales. Se estima que entre el 5-10% de los adultos y el 20-30% de los niños se infectan cada año por el virus de la gripe estacional a nivel mundial <sup>89</sup>, dando lugar a entre 3 y 5 millones de casos de gripe graves <sup>86</sup> y más de medio millón de muertes anuales <sup>90</sup>.

Excepcionalmente, el virus de la gripe experimenta importantes cambios genéticos que dan lugar a una pandemia global y una mayor carga de enfermedad <sup>91</sup>. La cepa de la gripe A (H1N1) pdm09, fue la primera pandemia de gripe del siglo XXI <sup>89,92</sup>. Durante esta pandemia la obesidad emergió como un importante factor de riesgo independiente de hospitalización y muerte por gripe <sup>87,93-98</sup>.

### 1.4.1.3 Obesidad y Gripe

Hasta la pandemia de la gripe A (H1N1) pdm09, la asociación de la obesidad con la gravedad de los casos de gripe se relacionaba de manera indirecta, mediada por la relación de la obesidad con otros factores de riesgo como las enfermedades cardiovasculares o la diabetes. Sin embargo, cada vez existe mayor evidencia de la relación entre la obesidad y una deficitaria respuesta inmune que favorece la evolución hacia la gravedad de las infecciones <sup>51,94,95,99,100</sup>.

Actualmente la obesidad, especialmente un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, está bien establecido como un factor de riesgo independiente de las complicaciones relacionadas por gripe <sup>101-104</sup>. Si bien, son diversos los autores que han encontrado una relación entre el incremento del IMC, por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>, y una mayor gravedad en los casos de gripe <sup>87,93</sup>. Respecto a otras herramientas para medir %GC, no nos consta evidencia de que existan



estudios en relación a la gripe A (H1N1) pdm09. Solo hemos encontrado un estudio realizado en Canadá con una muestra de conveniencia de 74 hombres jóvenes vacunados, cuyos resultados no fueron estadísticamente significativos al valorar la gripe estacional y grasa corporal mediante DXA<sup>105</sup>.

### **1.4.2 Hipertensión arterial**

#### 1.4.2.1 Definición y etiología

La presión arterial elevada es una afección en la cual los vasos sanguíneos han aumentado la presión o fuerza que ejercen sobre las paredes arteriales constantemente, lo cual dificulta el correcto bombeo del corazón<sup>106,107</sup>. La hipertensión arterial (HTA) se define como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o una presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg<sup>106,108</sup> que representa un indicador de riesgo sustancial a sufrir enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones<sup>108-110</sup>.

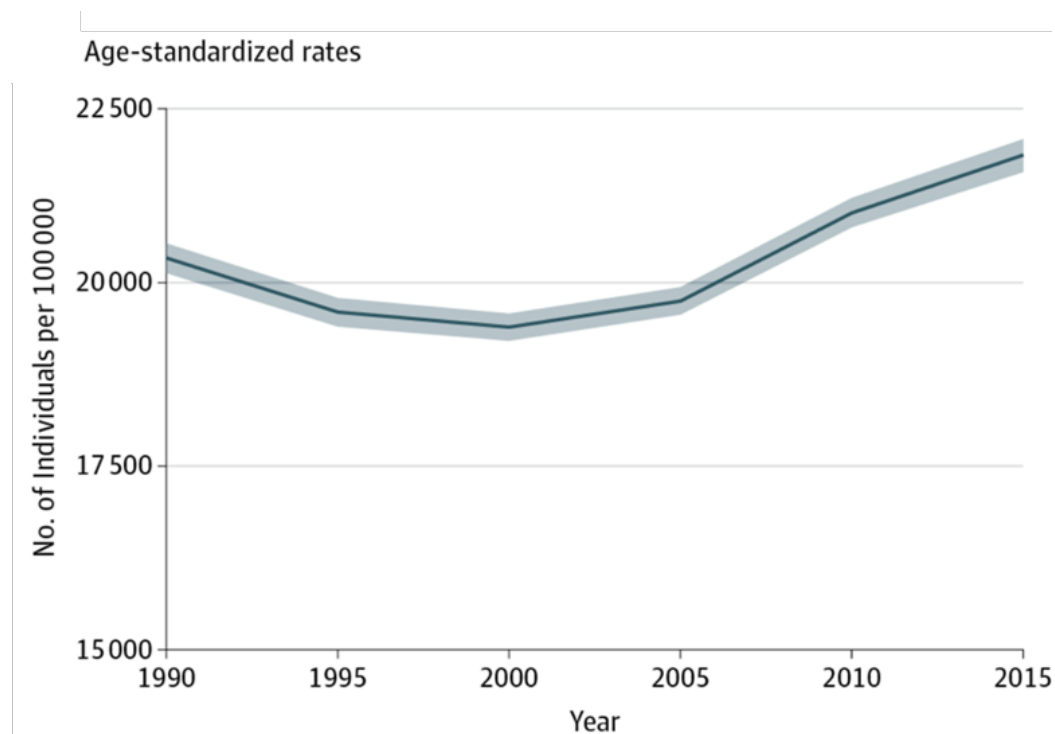
#### 1.4.2.2 Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en todo el mundo<sup>111</sup> y la presión arterial elevada es el principal factor individual contribuyente a la carga mundial de morbilidad y mortalidad<sup>107</sup>. En 2015, provocó más de 212 millones DALYs y 10.7 millones de muertes con una tendencia creciente<sup>53,79,112</sup>.

La elevada carga de enfermedad atribuida a la HTA se relaciona con su elevada prevalencia, pues se estima que 3.5 mil millones de personas tenían una presión arterial elevada ( $\geq 110$  mm Hg) en 2015<sup>112,113</sup>. En España, la HTA con una frecuencia de un 18.4%, es el problema de salud que la población refiere con mayor frecuencia en nuestro

país según la ENS <sup>60</sup>. Además, se estima que cerca de la mitad de los españoles no tienen conocimiento de su condición de hipertenso y más del 85% de los hipertensos presentaron exceso de peso, según el estudio ENRICA <sup>114</sup>.

**Figura 7.- Tasa mundial (estandarizadas por edad) de Hipertensión ( $\geq 140$  mmHg).**



Fuente: *Global Burden of Hypertension. JAMA 2017* <sup>113</sup>

#### 1.4.2.3 Obesidad e hipertensión arterial

A nivel mundial, se estima que el 41% (2.7 millones) de las muertes y el 34% de los años de vida ajustados por discapacidad (66.3 millones de DALYs) atribuidas al IMC se debieron a enfermedades cardiovasculares en 2015. Si bien, cerca del 40% de las muertes por enfermedad cardiovascular atribuibles al exceso de peso, se producen entre individuos con un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>49</sup>.

Está bien establecido que el exceso de peso corporal es un factor causal para el desarrollo de enfermedad cardiovasculares y de HTA, existiendo una consistente relación dosis-respuesta con una tendencia lineal <sup>115-119</sup>. En el estudio Framingham <sup>120-122</sup>, se estimó que el incremento de un 10% del peso se relaciona con un aumento de 6.5 mmHg en la presión arterial sistólica, así como que 1 de cada cuatro casos incidentes de HTA se atribuyen a un alto IMC.

En cuanto a la distribución de la GC, existen discrepancias sobre si el PA es un mejor predictor al padecimiento de enfermedades cardiovasculares <sup>123,124</sup>. Sin embargo, un meta-análisis no observó diferencias estadísticamente significativas entre las medias antropométricas centrales y abdominales en caucásicos <sup>119</sup>. Respecto al porcentaje de grasa corporal, son relativamente pocos los estudios que la han evaluado empleando técnicas precisas de composición corporal <sup>125-129</sup>. Dervaux et al., en una cohorte francesa, muestran que la GC medida por impedancia bioeléctrica, es mejor predictor del riesgo de enfermedad coronaria en comparación con el IMC o el PC <sup>126</sup>.

### ***1.4.3 Diabetes mellitus***

#### **1.4.3.1 Definición y etiología**

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos cuya característica común es la elevación de los niveles de glucosa en sangre <sup>14</sup>. El tipo más frecuente, la Diabetes tipo 2, es debido a una pérdida progresiva de secreción de insulina, con frecuencia en el contexto de una resistencia a la misma <sup>130,131</sup>. Puede diagnosticarse según diferentes criterios, ya sea glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl, test de tolerancia oral a 75 g de glucosa  $\geq 200$  mg/dl o hemoglobina glicosilada HbA1C  $\geq 6.5\%$  <sup>130,131</sup>.

---

### 1.4.3.2 Epidemiología

Un alto nivel de glucosa representó el tercer factor de riesgo modificable contribuyente en DALYs en 2015 <sup>79</sup> y se estima que causó 3.7 millones de muertes en 2012 <sup>130,132</sup>.

Por otra parte, la prevalencia mundial de diabetes en población adulta se ha casi duplicado en los últimos 35 años, pasando del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014. Se estima que 1 de cada 11 adultos en el mundo padece diabetes, es decir, 422 millones en cifras absolutas <sup>130</sup>. En España la prevalencia de diabetes se estima entre el 6.8 y el 9.4% en 2016 <sup>60,133,134</sup>.

### 1.4.3.3 Obesidad y diabetes

La diabetes fue la segunda causa de muerte relacionadas con el IMC en 2015. La diabetes contribuyó con 30.4 millones de DALYs y 0.6 millones de muertes atribuidas al IMC. Más del 30% de las muertes por diabetes atribuibles al exceso de peso, se producen en individuos con un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>49</sup>.

El sobrepeso y la obesidad son los factores de riesgo modificable más importante en la diabetes mellitus tipo 2, con fuerzas de asociación que llegan a estimaciones superiores a 20 de riesgos relativos <sup>132,135-137</sup>. Se considera que la pandemia de obesidad está en el origen del incremento de la prevalencia de diabetes y de la carga mundial de enfermedad a ella asociada <sup>132,135,136</sup>, así el 80% de los diabéticos son obesos <sup>130</sup>.

El incremento del riesgo de diabetes presenta una tendencia lineal por cada incremento del IMC o PC, por lo que la relación es consistente con una clara dosis-

respuesta <sup>138-146</sup>. Por su parte, el %GC ha mostrado estimaciones más fuertes con el riesgo de diabetes que las medidas antropométricas más clásicas <sup>126,147</sup>.

### 1.4.4 Síndrome metabólico

#### 1.4.4.1 Definición y etiología

El síndrome metabólico (MetS), también denominado síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X, es la concurrencia en un mismo individuo de múltiples anomalías metabólicas interconectadas asociadas con enfermedades cardiovasculares <sup>148,149</sup>. Desde 1988 se han descrito diversas definiciones pues existen discrepancias sobre los factores de riesgo que deberían ser considerados <sup>150,151</sup>. Actualmente existe un consenso armonizado que incluye presión arterial elevada, dislipidemia (triglicéridos elevados y/o disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad), elevación de glucosa en ayunas y obesidad central. Se diagnostica MetS si un paciente cumple 3 de los 5 criterios <sup>148</sup>.

**Tabla 1.- Criterios armonizados para el diagnóstico del síndrome metabólico.**

Medida	Puntos de corte categóricos
Circunferencia de cintura elevada	≥ 102 cm en hombres y 88 en mujeres
Los triglicéridos elevados	≥ 150 mg / dL (1.7 mmol/L)
Reducción del colesterol de lipoproteínas de alta calidad HDL-C	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres <50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres
Presión arterial elevada	Sistólica ≥130 y/o diastólica ≥85 mmHg
Glucosa en ayunas elevada	100 mg/dL

Fuente: Adaptada de Alberti et al. *Circulation* 2009 <sup>148</sup>

Nota.: El tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados, HDL-C reducido, los antihipertensivos, glucosa elevada pueden ser indicadores alternativos.

---

#### 1.4.4.2 Epidemiología

Se estima que más de mil millones de personas en el mundo padecen MetS, lo que supone aproximadamente una cuarta parte de la población mundial adulta, dadas las estimaciones basadas en las prevalencias existentes de obesidad y diabetes <sup>152,153</sup> y en consonancia con ambas pandemias la tendencia del MetS es también creciente <sup>154</sup>. En España, según el estudio DARIOS la prevalencia del MetS es superior al 30% en la población española <sup>155</sup>; mientras que según el estudio ENRICA la prevalencia en 2011 fue del 22.7% (el 26.0% en hombres y el 19.4% en mujeres) <sup>156</sup>. Ambos estudios coinciden en el incremento de su frecuencia con la edad y las importantes diferencias geográficas en su distribución, con mayores frecuencias en el las islas y el sur de España.

#### 1.4.4.3 Obesidad y síndrome metabólico

La obesidad es un requisito previo para el síndrome metabólico y según algunos autores la obesidad abdominal es el factor desencadenante de éste <sup>85,153 153,154</sup>. En España, la obesidad abdominal fue el componente más frecuente del MetS en las mujeres y el segundo, después de la presión arterial elevada, en los hombres <sup>156</sup>.

Así mismo, casi un cuarto de las personas con normopeso, según su IMC, muestran alteraciones metabólicas asociados con la obesidad <sup>76,157-161</sup>. Por ello, la relación entre la grasa corporal y el riesgo de MetS ha sido estudiada <sup>126,160,162-165</sup> y se ha observado que individuos con normopeso según su IMC, pero con elevado %GC presentan mayores prevalencia de desórdenes metabólicos y un mayor riesgo de mortalidad <sup>75,78,158,159</sup>. En esta línea, Romero-Corral et al., observaron que de los individuos obesos de peso normal, los hombres tenían 4 veces más riesgo de MetS y las mujeres hasta 7 veces más <sup>75</sup>.

### **1.4.5 Cáncer colorrectal**

#### 1.4.5.1 Definición y etiología

El cáncer colorrectal (CCR) se define como un carcinoma, generalmente un adenocarcinoma, en la parte final del aparato digestivo. Aunque tradicionalmente se emplea el término cáncer colorrectal como una entidad de tumores homogénea, esta neoplasia agrupa el cáncer de colon (ciego, colon ascendente, ángulo sigmoide, colon transversal, flexura esplénica, colon descendente y colon sigmoide) y el cáncer rectal (unión recto- sigmoidea, recto y ano) <sup>166-169</sup>.

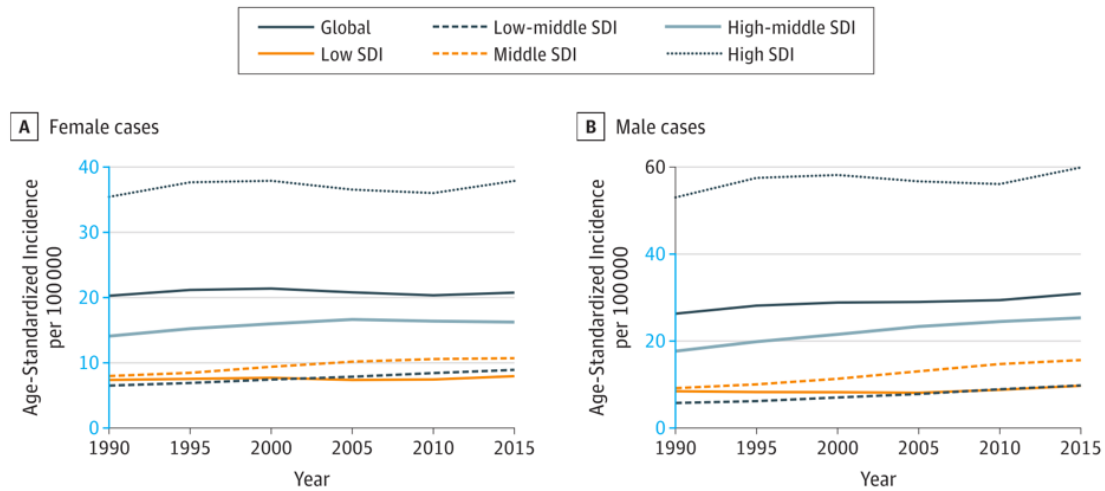
#### 1.4.5.2 Epidemiología

El cáncer supone un relevante problema de Salud Pública a nivel mundial, toda vez que ocupa la segunda causa de muerte <sup>111,170</sup>, se estimó en 8.7 millones las muertes relacionadas con el cáncer, de las cuales 832000 correspondieron al CCR en 2015. Respecto a la incidencia, la probabilidad de desarrollar cáncer es 1 de cada 2 hombres y 1 de cada 3 en mujeres a lo largo de toda la vida en los países de altos ingresos. Así a nivel global en 2015 se estimó en 17.5 millones de nuevos casos de cáncer (1.7 millones de cáncer colorrectal), lo cual supone un aumento del 33% de los casos de cáncer en los últimos diez años <sup>171</sup>.

El CCR fue el tercer tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos, y ocupó el tercer lugar en mortalidad por cáncer en 2015 a nivel mundial <sup>170,171</sup>, donde la supervivencia a los cinco años se ha ido incrementando progresivamente <sup>172</sup>. En España, el CCR ocupa la primera posición en incidencia y la segunda en mortalidad con una estimación de 33000 nuevos casos anuales, 13000 muertes y una tendencia creciente <sup>166,170,173</sup>. Ello en parte debido a los cambios en factores de riesgo ambientales,

especialmente un estilo de vida poco saludable como es una mala alimentación, la falta de actividad física, el consumo de alcohol o el exceso de peso <sup>166,168,169,174</sup>.

**Figura 8.- Tendencia global (estandarizadas por edad) de la incidencia de cáncer colorrectal entre 1990 y 2015.**



Fuente: *Global Burden of Disease Cancer Collaboration. JAMA Oncology 2017* <sup>171</sup>

Nota: Incidencias estandarizadas por edad. La escala del eje de ordenadas es diferente en hombres y mujeres.

### 1.4.5.3 Obesidad y cáncer colorrectal

El exceso de peso corporal se ha convertido en una de las causas prevenibles más importantes del cáncer <sup>175,176</sup>, así pues se estima que en 2012 cerca de 481000 nuevos casos de cáncer en adultos eran atribuibles a un alto IMC a nivel mundial, donde concretamente del CCR a la obesidad se le atribuye entre 7.6-13% <sup>56</sup>.

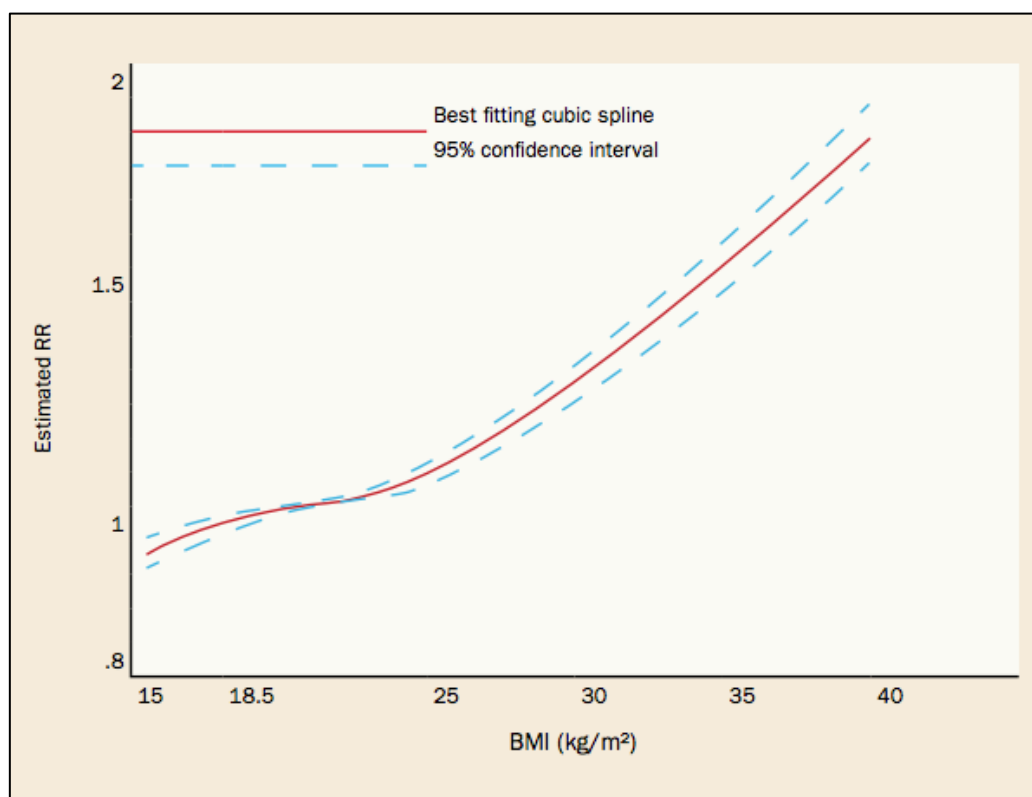
Por otra parte, cerca del 45% de las muertes por cáncer atribuibles al exceso de peso, se producen entre individuos con un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>49</sup>. Según el *World Cancer Research Fund International* en 2017 <sup>177</sup>, reportó que el incremento de 5 kg/m<sup>2</sup> incrementaba entre un 3-7% el riesgo de padecer CCR. De manera que, existe una



consistente evidencia de que el IMC se relaciona con el aumento de riesgo de CCR <sup>56,168,183-188,174,175,177-182</sup>; si bien la asociación puede ser no lineal <sup>177,189</sup> (Figura 9).

Por su parte, el incremento de otras medidas antropométricas, como son la altura, el perímetro de cintura o la relación cintura-cadera, también se han relacionado con el riesgo de CCR <sup>177</sup>. Respecto a la GC, aunque son pocos los estudios <sup>184,188,190</sup> Saldana-Ortega en una cohorte inglesa mostro que el incremento de un 5% GC se relacionó con un incremento del riesgo del 12% para el cáncer de colon izquierdo en hombres mientras que no observó ninguna asociación estadísticamente significativa en mujeres y al comparar los resultados con el IMC u otras medidas antropométricas las estimaciones fueron similares <sup>190</sup>.

**Figura 9.- Relación entre el índice de masa corporal y el cáncer colorrectal por 5 kg/m<sup>2</sup>.**



Fuente: Continuous Update Project (CUP). World Cancer Research Fund International 2017 <sup>177</sup>  
RR: riesgo relative.

---

## 1.5 Paradoja de la obesidad y concepto de peso normal obeso

Como se ha mostrado anteriormente, está bien establecida que la obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) es un factor de riesgo independiente de mortalidad total y comorbilidades<sup>3,17,49</sup>. Sin embargo, la relación no lineal (curva en forma de J) del IMC con la mortalidad ha dado lugar a grandes controversias en la literatura. Varios estudios han sugerido una mayor supervivencia en individuos con sobrepeso (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>) en comparación con el normopeso<sup>67,191,192</sup>; a este fenómeno se le denomina paradoja de la obesidad<sup>116,192-194</sup>.

Sin embargo, numerosos estudios indican que la paradoja de la obesidad no existe; pues el supuesto efecto protector del sobrepeso podría atribuirse a diversos sesgos como el empleo de estudios con enfermedades prevalentes, el efecto modificador del tabaco o un sesgo en la herramienta diagnóstica empleada, entre otros<sup>65,71,117,159,194-199</sup>. La mayoría de los estudios relacionados con la paradoja de la obesidad han empleado el IMC; índice del que ha sido cuestionada su confiabilidad pues no capta la compleja biología de la grasa corporal, especialmente en individuos con < 25 kg/m<sup>2</sup><sup>74,193,200-204</sup>. En esta línea, diversos autores han estudiado el uso de otras medidas de la grasa corporal para evaluar la paradoja de la obesidad. El concepto de peso normal obeso hace alusión a los sujetos con un peso corporal normal, según el IMC, pero con un alto porcentaje de grasa corporal; quienes por ello presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedades cardiometabólicas y mortalidad por cualquier causa<sup>159,194,195,205,206</sup>.

A su vez, el concepto de peso normal obeso guarda relación con el fenotipo de obesidad “*metabolically-obese normal weight*” descrito por Ruderman et al., en 1981<sup>128</sup>, identificando a individuos sin obesidad, según el IMC, pero que muestran parámetros metabólicos alterados como resistencia a la insulina, leptina o dislipidemia; por lo que

presentan mayores complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad. Por ello, este subgrupo de obesidad podría ayudar a explicar la paradoja de la obesidad <sup>75,76,128,159,207-210</sup>.

## **1.6 Métodos de valoración de la grasa corporal**

La evaluación precisa de la composición corporal y la adiposidad es esencial para determinar los riesgos relacionados con el sobrepeso y la obesidad, así como su magnitud a nivel poblacional <sup>16</sup>. Los métodos de referencia para medir la masa grasa se basan en sofisticadas herramientas como el DXA, la densitometría por inmersión en agua, la pletismografía por desplazamiento de aire (BOD-POD), la impedancia bioeléctrica (BIA), la tomografía axial computada (TAC), o la resonancia magnética por imagen. Aunque estos métodos ofrecen una alta precisión y fiabilidad; su alto coste, complejidad técnica y baja disponibilidad dificulta su uso en grandes estudios epidemiológicos, empleando principalmente en estudios de validación o calibración de medidas antropométricas <sup>211</sup>. Aunque no existe un consenso sobre el límite de grasa corporal que se puede considerar saludable o normal, la mayoría de los autores aplican la clasificación establecida por los NIH de USA, empleando como puntos de corte para el exceso de grasa >30-35% en mujeres y > 20-25% de la composición corporal total <sup>43,73,74,78,201,202,212-215</sup>.

Por otro lado, las medidas antropométricas permiten determinar de manera indirecta la composición corporal y sus posibles modificaciones a lo largo de la vida. La medición es objetiva, sencilla, económica y reproducible. Son el peso, la altura y el perímetro de cintura las principales medidas empleadas para valorar la grasa corporal en los estudios epidemiológicos y en la práctica clínica. A pesar de que pueden presentar limitaciones de precisión para reflejar la complejidad del tejido graso <sup>2,16,216,217</sup>.

---

### 1.6.1 Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet es el método más utilizado mundialmente para valorar la GC y diagnosticar obesidad. Así, las recomendaciones para un peso saludable son a menudo expresadas en términos del IMC. Se calcula como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

**Tabla 2.- Clasificación del índice de masa corporal según la OMS.**

IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Clasificación
<18.5	Bajo peso
18.5 – 24.9	Normopeso
25 – 29.9	Sobrepeso
30 – 34.9	Obesidad tipo I
35 – 39.9	Obesidad tipo II
$\geq 40$	Obesidad tipo III

Los puntos de corte actualmente establecidos del IMC para el sobrepeso y la obesidad se basan en los resultados de morbilidad y mortalidad en estudios de población en caucásicos<sup>7,212</sup>, sin valorar la obesidad basados en %GC<sup>45,212</sup>. A pesar de ello, el IMC presenta una buena correlación con el %GC, especialmente en valor de IMC  $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$  al ser su relación no lineal; es además un método simple, económico y reproducible<sup>1,2,42,45,218</sup>. Sin embargo, el empleo del IMC como herramienta esencial para valorar obesidad está siendo cuestionada al presentar limitaciones pues su correlación con la GC se ve afectada por el sexo, la edad y la etnia<sup>3,41,201</sup>. Además, presenta una buena especificidad (0.9) pero una moderada sensibilidad (0.5) para diagnosticar la obesidad<sup>202</sup>. Así pues, el IMC no logra identificar a la mitad de las personas con un %GC subestimando las prevalencia del sobrepeso y la obesidad<sup>7,38,39,194,201,202,214,217,219,220</sup>.

### **1.6.2 Perímetro abdominal**

La perímetro de cintura (PC) o circunferencia de la cintura o perímetro abdominal (PA) es un parámetro de distribución de la GC que se emplea fundamentalmente para medir obesidad abdominal, estrechamente relacionado con un mayor riesgo cardiometabólico <sup>16,221</sup>. Sin embargo, su capacidad predictiva para medir grasa intrabdominal está siendo cuestionada por su moderada correlación con la grasa visceral y mejor correlación con la subcutánea <sup>46,222,223</sup>. Actualmente otras medidas que incluyen el PC, como la relación cintura-cadera o índice cintura-altura, están siendo valoradas.

Se considera un perímetro abdominal de elevado riesgo cardiovascular en caucásicos un valor mayor de 94 cm en los hombres y 80 cm en las mujeres; y obesidad abdominal un valor mayor de 102 cm y 88 cm, respectivamente <sup>221</sup>. La OMS recomienda su medición en el punto medio entre el borde costal de la última costilla y la cresta ilíaca <sup>221</sup>. No obstante, no está estandarizada la técnica de colocación de la cinta métrica <sup>224-226</sup>. Además, el error de medición intraobservador e interobservador del PC es significativamente mayor que la medición de peso y altura <sup>227-229</sup>. Por ello, el PA se recomienda especialmente para el uso clínica de seguimiento y las directrices internacionales aconsejan su uso conjunto con el IMC <sup>5,144,229</sup>.

### **1.6.3 Otros estimadores antropométricos**

Considerando las limitaciones de las medidas antropométricas más clásicas, se ha visto la necesidad desde hace décadas de buscar métodos alternativos de valorar la grasa corporal. La popularidad del IMC y/o el PC se debe a que son variables sencillas de medir y que presentan relativamente presentan una buena fiabilidad. Por ello, muchos autores se han basado en estos índices para buscar fórmulas antropométricas que mejoren la

predicción del %GC; para ello suelen incorporar factores estrechamente relacionados con la masa grasa como son el sexo y la edad<sup>26,71,230–233</sup>. Algunas de las diferentes ecuaciones de %GC propuestas se muestran en las Tabla 3 y Tabla 4:

**Tabla 3.- Ecuaciones estimadoras del porcentaje de grasa corporal para adultos basadas en IMC, altura y/o peso.**

Autor	Características de la muestra	Ecuación
Deurenberg et al., 1991	16-83 años; 747 saludables; densitometría por inmersión; Holanda	$\%GC = (1.20 \times IMC) + (0.23 \times edad) - (10.8 \times sexo) - 5.4$
Gallagher et al., 1996 <sup>42</sup>	20-94 años; 706 caucásicos y negros con un IMC <35kg/m <sup>2</sup> ; modelo 4 compartimentos; EE.UU	$\%GC = (1.46 \times IMC) + (0.12 \times edad) - (11.61 \times sexo) - 10.02$
Gomez-Ambrosi et al., 2012 (CUN-BAE)	18-80 años; 6123 caucásicos reclutados por conveniencia; BOD-POD; España	$\%GC = -44.988 + (0.503 \times edad) + (10.689 \times sexo) + (3.172 \times IMC) - (0.026 \times IMC^2) + (0.181 \times IMC \times sexo) - (0.02 \times IMC \times edad) - (0.005 \times IMC^2 \times sexo) + (0.00021 \times IMC^2 \times edad)$
Heitmann et al., 1990	35-65 años; 139 saludables; modelo 4 compartimentos; Dinamarca	$\%GC = (0.988 \times IMC + c \times peso + 0.094 \times edad - 30.180) / peso \times 100$ donde c es hombres=0.242 y mujeres=0.344
Jackson-Pollock et al., 1978 <sup>234,235</sup>	17-65 años; 665 caucásicos y negros; densitometría por inmersión; EE.UU y Canadá	$\%GC = (1.61 \times IMC) + (0.13 \times edad) - (12.1 \times sexo) - 13.9$
Noppa et al., 1979	44-66 años; 153 mujeres; potasio corporal; Suecia	$\%GC = ((1.52 \times IMC - 17.8) / peso) \times 100$
Pasco et al., 2012 <sup>236</sup>	20-96 años; 2154 registro poblacional; DXA; Australia	$\%GC = (-16.7 \times sexo) + (1.62 \times (IMC - 26.37)) - (0.06 \times IMC - 26.37^2) + (0.02 \times 26.37) - (0.17 \times sexo \times IMC - 26.37) + (0.03 \times sexo \times (IMC - 26.37^2) + 0.04 \times sexo \times edad + 37.8$
Rush et al., 1997	18-27 años; 42 mujeres saludables; dilución de óxido de deuterio; Nueva Zelanda	$\%GC = (72.66 \times \log_{10}(IMC)) - 64.88$
Visser et al., 1994	60-87 años; 204 saludables; densitometría por inmersión; Países Bajos	$\%GC = (4.95 / (0.0226 \times sexo - 0.0022 \times IMC + 1.0605) - 4.50) \times 100$

*Nota: tabla adaptada de Cui et al. Med Sci Sports Exerc 2014<sup>237</sup>*

*Leyenda: %GC: porcentaje de grasa corporal; MG: masa grasa; IMC: índice de masa corporal; DXA: Absorciometría Dual de Rayos X; BOD-POD: Pletismografía por desplazamiento de aire; ASBI: A Body Shape Index*

**Tabla 4.- Ecuaciones estimadoras del porcentaje de grasa corporal para adultos basadas en perímetro de cintura o cadera.**

Autor	Características de la muestra	Ecuación
Kagawa et al., 2008	20-64 años; 216 reclutados por conveniencia; DXA; Australia	% GC = -8.339 + (92.701 x (cintura/cadera) – (0.078 x edad) – (11.062 x sexo)
Lean et al., 1996	18-64 años; 147 caucásicos saludables; densitometría por inmersión; Reino Unido	% GC hombres= 0.567 x cintura + 0.101 x edad -31.8 % GC mujeres= 0.439 x cintura + 0.221 x edad 9.4
Krakauer et al., 2012 <sup>238</sup> (ABSI)	18-85 años; 14105 multi-étnicos saludables; DXA; EE.UU	ABSI = PA / ((IMC ^2/3) x (altura ^1/2))
Bergman et al., 2011 <sup>239</sup> (BAI)	18-67 años, 1733 mexicanos y negros; DXA; EE.UU	%GC = ((circunferencia de la cadera) / ((altura) ^1.5) - 18))
De Lorenzo et al., 2014 <sup>240</sup>	18-81 años; 1031 mujeres sanas caucásicas; DXA; Italia	%GC = 0.920 x (peso - 0.004) x (peso^2 - 0.326) x (altura + 0.263) x (cadera + 147.110) x (log (cintura)) - 32.309 x (sqrt (cintura (cm^0.5)) - 332.116

*Nota: tabla adaptada de Cui et al. Med Sci Sports Exerc 2014 <sup>237</sup>*

*Leyenda: %GC: porcentaje de grasa corporal; MG: masa grasa; IMC: índice de masa corporal; DXA: Absorciometría Dual de Rayos X; BOD-POD: Pletismografía por desplazamiento de aire; ASBI: A Body Shape Index*

Numerosas publicaciones han desarrollado ecuaciones estimadoras del %GC basadas en la antropometría; no obstante, muchas de ellas se desarrollaron en subgrupos específicos como sexo, edad o grupos étnicos determinados por lo que no es conveniente su uso en población española <sup>237</sup>. Otra limitación encontrada es que algunos estimadores son ecuaciones lineales, mientras que se ha descrito que la relación entre el IMC y la GC presenta una forma curvilínea <sup>26,241</sup>. De manera que, no existe un consenso sobre la ecuación antropométrica más apropiada para su uso tanto en la práctica clínica como para los estudios epidemiológicos. El estudio NHANES, realizó un análisis comparativo de 22

---

ecuaciones antropométricas donde ninguna de ellas presenta una exactitud y precisión idónea en la estimación del %GC en población general; pues por ejemplo la fórmula de Kagawa et al. presentó una de las mejores métricas en hombres, pero al valorarse en edades avanzadas empeoró su correlación, si bien las ecuaciones de predicción de grasa corporal solo deberían aplicarse en poblaciones similares a aquellas en las que se desarrolló la ecuación. Una ecuación de destacó especialmente fue la desarrollada por Gómez-Ambrosi et al.; aunque la ecuación se desarrolló en una muestra con elevadas prevalencias de sobrepeso y obesidad, fue la ecuación del CUN-BAE la que presentó las mejores estimaciones en mujeres en todas las poblaciones y en hombres caucásicos <sup>237</sup>.

### **1.7 El estimador CUN-BAE**

El CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator) es un estimador de GC para caucásicos basado en el IMC, el sexo y la edad. Fue desarrollado por Gómez-Ambrosi et al., en 2012 mediante pletismografía por desplazamiento de aire. Para su diseño se tuvo especial atención a los individuos obesos de peso normal y los parámetros metabólicos anormles. Su ecuación es <sup>78</sup>:

$$\% GC = -44.988 + (0.503 \times edad) + (10.689 \times sexo) + (3.172 \times IMC) - (0.026 \times IMC^2) + (0.181 \times IMC \times sexo) - (0.02 \times IMC \times edad) - (0.005 \times IMC^2 \times sexo) + (0.00021 \times IMC^2 \times edad); \text{ donde hombre} = 0 \text{ y mujer} = 1$$

Dada la novedad del índice, en el momento de iniciar mis investigaciones para esta tesis doctoral solo los propios estudios de los desarrolladores del CUN-BAE habían sido publicados <sup>78,242</sup>. En su validación inicial, la ecuación mostró una fuerte correlación con el %GC tanto en hombres como en mujeres ( $r$  pearson=0.88) y un error estándar de la media de 4.7%. Respecto al diagnóstico de la obesidad empleando el %GC de



referencia, presentó un área bajo la curva ROC de 0.91 en hombres y 0.94 en mujeres, con una sensibilidad y especificidad superior al 85% en ambos sexos <sup>78</sup>. Por su parte, el IMC presentó una sensibilidad del 65% en mujeres y del 77% en hombres. Actualmente otros estudios han mostrado una buena correlación y fiabilidad entre el CUN-BAE y el %GC <sup>237,243–250</sup>.

Un aspecto relevante del exceso de grasa corporal son las repercusiones para la salud asociadas, en este sentido el CUN-BAE ha mostrado una mayor correlación con marcadores como la leptina, resistencia a la insulina, tensión arterial, colesterol o LDL, que el IMC o el PC <sup>242,243,245</sup>. Sin embargo, son escasas o nulas los estudios sobre su utilidad como medida antropométrica alternativa o su implicación como factor de riesgo a enfermedades cardiometabólicas u otras condiciones de salud como pueden ser las enfermedades infecciosas o el cáncer <sup>244,245</sup>.



## CAPÍTULO 2

---

### *Objetivos*



*“Sólo los que intentan lo absurdo puede lograr lo imposible”, Albert Einstein*

*“Si puedes soñarlo puedes hacerlo, recuerda que todo esto comenzó con un ratón”, Walt Disney*

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo general**

Valorar la capacidad predictiva del CUN-BAE como estimador de grasa corporal asociado a diversos problemas de salud y su relación con otros índices antropométricos en población adulta española.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Facilitar el uso e interpretación del CUN-BAE para la traslación a la práctica clínica mediante el desarrollo de una escala visual.
2. Conocer la relación entre el CUN-BAE, IMC y PA en función del sexo, la edad y el criterio de obesidad.
3. Valorar la asociación de la GC mediante el CUN-BAE con los ingresos hospitalarios por gripe y analizar su relación con el estado vacunal y la edad.
4. Comparar la fracción atribuible poblacional de ingresos hospitalarios por gripe debidos al exceso de GC calculada mediante el CUN-BAE y el IMC.
5. Valorar la asociación de la GC, mediante el CUN-BAE, con condiciones cardiometabólicas como HTA, DM y MetS, así como comparar la capacidad predictiva con otros índices antropométricos en función del sexo.

- 
6. Conocer la contribución neta del CUN-BAE independientemente de los componentes de su ecuación, IMC edad y sexo, en la predicción de condiciones cardiometabólicas.
  7. Estimar la asociación del CUN-BAE y el IMC con el riesgo de cáncer colorrectal en función del sexo y la localización anatómica del tumor.

## CAPÍTULO 3

---

### *Plan de trabajo y descripción de los proyectos científicos*





*"El azar no es más que la medida de la ignorancia del hombre", **Henri Poincaré***

### ***3. Plan de trabajo y descripción de los proyectos científicos***

Esta sección describirá la metodología general utilizada para esta Tesis Doctoral; la metodología específica se desarrollará con más detalle en los Capítulos del 4 al 9.

Los elementos comunes que comprenden el estudio de esta memoria es fundamentalmente la variable de exposición (CUN-BAE y otras medidas antropométricas) y las principales estrategias de análisis estadísticos utilizados. Para cumplir con los objetivos propuestos anteriormente, esta tesis doctoral se enmarca en tres proyectos de investigación diferentes e incluye seis apartados de resultados, organizados en capítulos para esta disertación. Además, se ha pretendido facilitar la traslación a la práctica clínica mediante la elaboración de una escala colorimétrica, lo cual se desarrollará en el Capítulo 4 (Publicación en Anexo I). El esquema siguiente expone los proyectos científicos enmarcados con los Capítulos de resultados implicados en cada uno de ellos:

- Proyecto MCC-Spain:
  - Capítulo 5: Comparison of body mass index, waist circumference and the CUN-BAE body fat estimation in individuals older than 50 years. MCC-Spain Project.
  - Capítulo 9: Medidas corporales, índice de masa corporal y CUN-BAE, y su relación con el riesgo de cáncer colorrectal. Proyecto MCC-Spain.

- 
- Proyecto factores de riesgo de hospitalización por gripe A(H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles:
    - Capítulo 6: Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal y el CUN-BAE (artículo publicado en Anexo I).
    - Capítulo 7: Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes (artículo publicado en Anexo I).
  - Proyecto ENRICA:
    - Capítulo 8: Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions (artículo publicado en Anexo I).

### **3.1 Descripción de los proyectos**

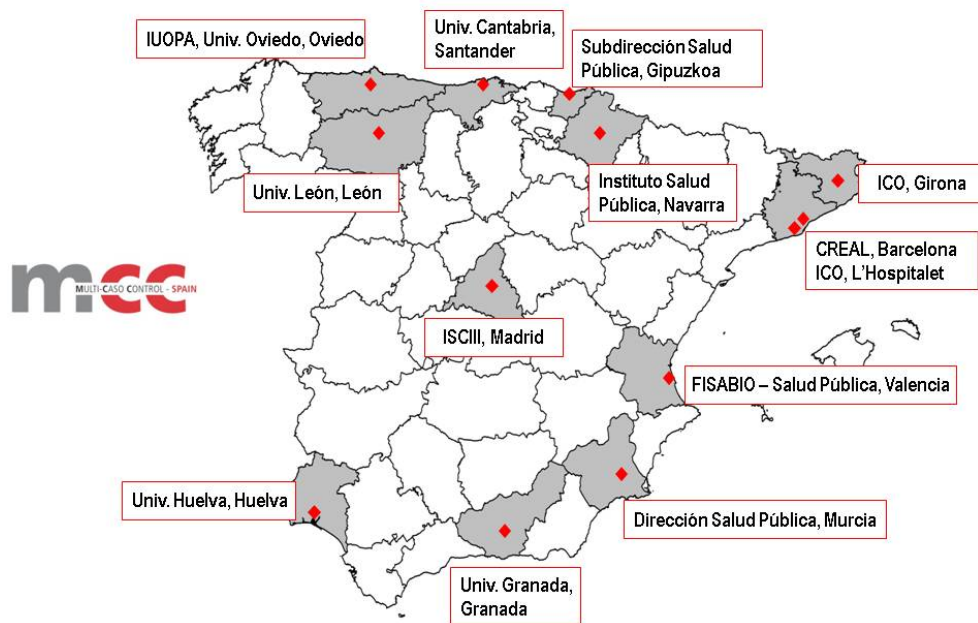
Con el fin de comprender mejor el diseño y la metodología de la información empleada en la elaboración de la presente tesis, las siguientes secciones describen brevemente los tres proyectos epidemiológicos implicados, los cuales han sido aceptados por los Comités de Ética correspondientes.

#### ***3.1.1 Proyecto MCC-Spain***

Estudio multicaso-control de base poblacional MCC-Spain <sup>251,252</sup>, tiene por objetivo general evaluar los factores ambientales y genéticos asociados con los tumores de cáncer colorrectal, mama, estómago, próstata y las leucemias linfáticas crónicas.

El reclutamiento se llevó a cabo entre septiembre de 2008 y diciembre de 2013 con la colaboración de 23 hospitales en 12 provincias españolas (Asturias, Barcelona, Cantabria, Girona, Granada, Guipúzcoa, Huelva, León, Madrid, Murcia, Navarra y Valencia). Como criterio de inclusión todos los participantes tenían que tener entre 20 y 85 años, ser residentes del área de influencia del hospital como mínimo 6 meses antes de la selección y no tener impedimentos físicos ni mentales para completar la encuesta epidemiológica.

**Figura 10.- Distribución geográfica de los centros de investigación y hospitales participantes en el estudio MCC-Spain.**



Se seleccionaron casos incidentes de cánceres histológicamente confirmados. Los controles poblacionales fueron seleccionados de forma aleatoria a partir de los registros administrativos de los centros de salud de atención primaria apareados por frecuencia por edad, el sexo y lugar de residencia de los casos de cáncer. En total, el estudio reclutó a 10106 sujetos: 2140 casos de cáncer colorrectal, 1738 de cáncer de mama, 1112 de cáncer

---

de próstata, 459 de cáncer gástrico y 559 leucemias, junto con 4098 controles poblacionales.

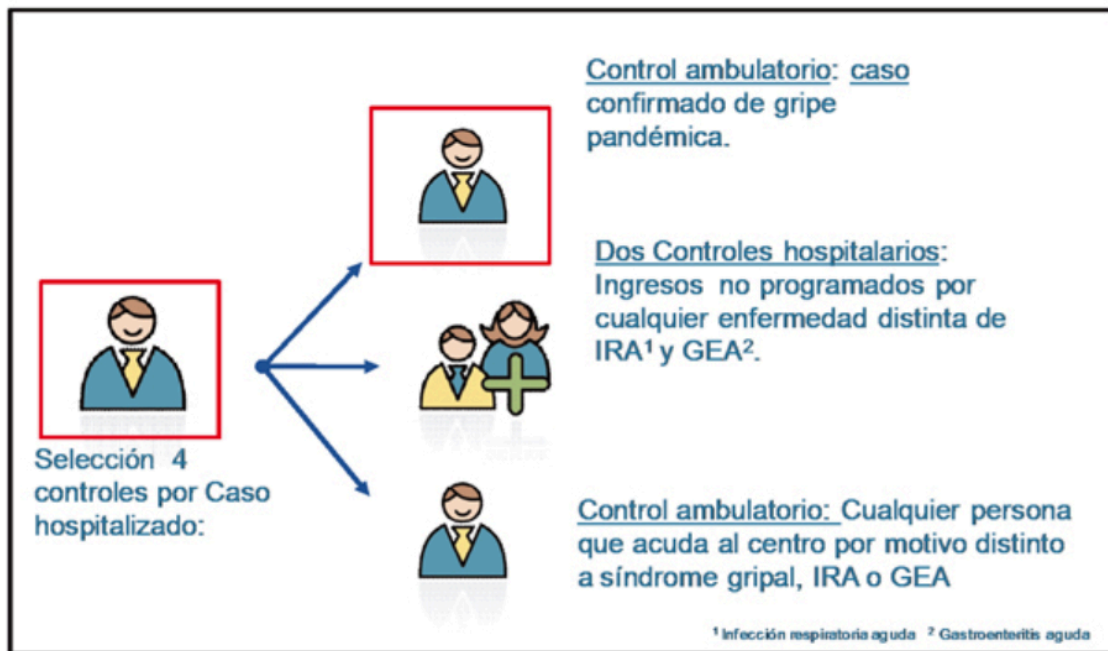
La información se recogió a partir de un cuestionario estructurado, incluye información detallada sobre factores socio-demográficos, antecedentes personales, hábitos de vida y datos antropométricos; un cuestionario alimentario y la obtención de diversas muestras biológicas. El protocolo del estudio, el cuestionario estructurado general y el cuestionario dietético se pueden consultar en la página web del proyecto <sup>253</sup>.

### ***3.1.2 Factores de riesgo de hospitalización por gripe A(H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles***

Este proyecto <sup>254</sup> tiene como objetivo principal investigar los factores asociados a la gravedad y muerte de la infección por el virus de la gripe pandémica A(H1N1). Se trata de un estudio multicéntrico de casos y controles emparejado llevado a cabo entre las temporadas 2009-10 y 2010-11 en 33 hospitales españoles de 7 comunidades autónomas: Cataluña, Andalucía, Madrid, País Vasco, Comunidad Valenciana, Castilla León y Navarra.

Se seleccionaron casos hospitalizados con el virus incidente de la gripe pandémica (H1N1) 2009 confirmada por laboratorio. Para cada caso incluido se seleccionaron cuatro controles emparejados por edad ( $\pm$  5 años), fecha de hospitalización ( $\pm$  10 días) y provincia de residencia (Figura 11). La información detallada del reclutamiento, tamaño muestral y resto de características del estudio se encuentra publicados en el artículo de Dominguez et al. <sup>254</sup>.

Figura 11.- Esquema de selección de los controles



### 3.1.3 Estudio ENRICA

El Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA) <sup>61</sup> es un estudio nacional con una muestra representativa de la población adulta española. Su objetivo es determinar la frecuencia y la distribución de los principales componentes de la historia natural de la enfermedad cardiovascular en España, entre ellos la obesidad como factor de riesgo.

ENRICA es un estudio de tipo NHIES (*National Health Interview and Examination Surveys*) transversal de la población no institucionalizada en España de 18 años o más. El reclutamiento se llevó a cabo entre junio de 2008 y octubre de 2010. La selección de los participantes se realizó mediante un muestreo estratificado por conglomerados. En primer lugar, la muestra se estratificó por provincias y por el tamaño de los municipios. Después, se realizó una selección aleatoria de conglomerados en dos fases: municipios y secciones del censo. Finalmente, mediante marcado telefónico

---

aleatorio se seleccionaron los hogares. De cada hogar se seleccionó a un solo sujeto, dicha elección fue proporcional a la distribución de la población española por sexo y edad. En total, formaron la muestra 11991 sujetos.

La información se recogió mediante una entrevista telefónica asistida por ordenador y dos visitas al domicilio, en la segunda visita al domicilio se midieron las medidas antropométricas y la presión arterial. La información detallada sobre el diseño del estudio y las principales variables pueden consultarse en el artículo de Rodríguez-Artalejo et al.<sup>61</sup> sobre la justificación del proyecto..

## CAPÍTULO 4

---

*Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE*





*“Saber que se puede, querer que se pueda, quitarse los miedos, sacarlo afuera, pintarse la cara, color espenranza”, Diego Torres*

#### ***4. Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE***

La obesidad es un pandemia mundial y emergente con una elevada carga de morbi-mortalidad <sup>1,3</sup>. El IMC, por su fácil obtención y aceptable correlación con la GC, es la medida más utilizada para su valoración. Sin embargo, esa correlación está afectada por el sexo, la edad y la raza de manera que en muchos casos el IMC infraestima el porcentaje GC <sup>202,255</sup>. El CUN-BAE es un estimador para caucásicos basado en el IMC, el sexo y la edad que ha demostrado una mejor correlación con el %GC y el riesgo cardiovascular. El empleo de este estimador podría aportar una información de mayor validez al clínico y con ello determinar de forma más precisa los riesgos asociados con el sobrepeso y la obesidad <sup>115,242</sup>. Sin embargo, su fórmula es compleja y poco visual [%GC = -44.988 + (0.503 x edad) + (10.689 x sexo) + (3.172 x IMC) - (0.026 x IMC<sup>2</sup>) + (0.181 x IMC x sexo) - (0.02 x IMC x edad) - (0.005 x IMC<sup>2</sup> x sexo) + (0.00021 x IMC<sup>2</sup> x edad] <sup>242</sup>. Su presentación como una escala colorimétrica podría facilitar su uso en la práctica clínica diaria.

Por todo ello, se calculó el %GC estimado según el CUN-BAE para cada intervalo de edad de cinco en cinco años para los valores de IMC entre 18 y 30 kg/m<sup>2</sup> y se ha representado en una escala colorimétrica para cada sexo (Figura 12). En el eje vertical se han situado los valores de IMC y en el eje horizontal los intervalos de edad, en el interior de cada celda se representa el %GC. No se ha representado el %GC para IMC de más 30 kg/m<sup>2</sup> por la buena correlación del IMC con el %GC a partir de esos valores de IMC.

---

Los tonos verdes representan un %GC normal (valores entre 10-20% en hombres y entre 20-30% GC en mujeres), los amarillos y naranjas un exceso de GC (20-25% hombres y 30-35% mujeres) y los rojos la obesidad (>25% hombres y >35% mujeres)<sup>214,242</sup>.

La representación visual mediante la escala colorimétrica aporta claridad y pone de manifiesto como la categorización de los individuos con obesidad o sobrepeso varía según su sexo y edad. Un mismo valor de IMC tiene distinta interpretación según la edad y el sexo de la persona.

Para una correcta interpretación de la escala se debe señalar que la ecuación del CUN-BAE se validó en una muestra con otros fines y que la mayoría de los individuos eran sedentarios pudiendo no ser válida para personas físicamente activas<sup>242</sup>. Si bien es una posible limitación, la escala colorimétrica se presenta como una herramienta para la consulta clínica o uso hospitalario en la cual acuden una mayor proporción de pacientes sedentarios. Otra posible limitación es que el CUN-BAE solo está validado para población caucásica, aunque en cierta medida la raza blanca es predominante entre la población española y por tanto es de aplicación en la gran mayoría de los pacientes que acuden a las consultas.

En conclusión, la escala colorimétrica facilita el cálculo del porcentaje GC y puede ser de ayuda para estimar mejor los riesgos asociados a la obesidad y el sobrepeso y para la motivación de los pacientes para la adopción de hábitos de vida saludable.

Figura 12.- Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal estimado según el CUN-BAE.

**Hombres**

IMC\EDAD	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	65-69	70+
18	BP	BP	BP	10	11	13	14	15	16	17	18	19
19	BP	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
20	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
21	13	14	15	16	17	18	18	19	20	21	22	23
22	15	16	17	17	18	19	20	21	21	22	23	24
23	17	18	18	19	20	21	21	22	23	24	25	25
24	19	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27
25	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28
26	22	23	23	24	25	25	26	26	27	28	28	29
27	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30
28	25	26	26	27	27	28	29	29	30	30	31	31
29	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32
30	28	29	29	30	30	31	31	32	32	32	33	33

**Mujeres**

IMC\EDAD	18-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65	65-69	70+
18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
19	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
20	24	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
21	26	26	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35
22	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	35	36
23	29	30	31	31	32	33	34	34	35	36	37	38
24	31	31	32	33	34	34	35	36	37	37	38	39
25	33	33	34	34	35	36	36	37	38	38	39	40
26	34	35	35	36	37	37	38	38	39	40	40	41
27	36	36	37	37	38	39	39	40	40	41	41	42
28	37	38	38	39	39	40	40	41	41	42	42	43
29	39	39	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44
30	40	40	41	41	42	42	43	43	44	44	45	45

Leyenda Figura: BP: bajo peso Criterios de Adiposidad en función del sexo:

% Grasa Corporal	Hombres	Mujeres
Normal	10 - 20%	20 - 30%
Sobrepeso	20 - 25%	30 - 35%
Obesidad	> 25%	> 35%



## CHAPTER 5

---

*Comparison of body mass index, waist circumference and the CUN-BAE body fat estimation in individuals older than 50 years. MCC-Spain project*



---

*“Cuantas cosas perdemos por miedo a perder”*,  
**Paulo Coelho**

## ***5. Comparison of body mass index, waist circumference and the CUN-BAE body fat estimation in individuals older than 50 years. MCC-Spain Project***

### **5.1 Background**

Obesity and overweight are considered a global epidemic that affected more than 1.9 billion people in the world in 2014. This is estimated that this trend is increasing, particularly older adults has the higher prevalence. An excessive or abnormal accumulation of fat in the body is considered one of the metabolic disorders with the most serious consequences. It is associated with numerous complications and health problems; it is attributed with 4% of lost years of life and was the cause of 3.4 million deaths worldwide in 2010 <sup>52,132,255–257</sup>.

The most accurate way to measure fatty tissue is through directly applied tools such as densitometry via immersion in water, dual energy X ray (DXA), bioelectrical impedance, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging <sup>211</sup>. However, their high cost and low availability make these difficult to use, and as a result indirect estimators are often turned to as an alternative.

The most commonly used estimator is body mass index (BMI) due to its simplicity and the ease with which it can be obtained from a given population. Through comparing BMI estimates with direct measures of body fat (BF) it has been observed that half of people with a high percentage of BF are not identified as obese by BMI <sup>258</sup>. The correlation between BMI and BF is affected by sex, age and race <sup>3,41,201</sup>, and the use of

---

BMI has even been discouraged for the elderly <sup>33</sup>, as they have higher discrepancies in fat mass. This misclassification may have consequences when establishing the risk of illnesses related to excess BF, since individuals who are classified with a normal BMI but who have a high percentage of BF are also at increased risk of cardiometabolic diseases. This distortion could help partially explain the paradox of obesity; understood as the inverse J-shaped relationship with the incidence of cardiovascular disease and mortality <sup>159,259</sup>.

Another widely used anthropometric measure is waist circumference (WC). This estimator of abdominal obesity is mainly used for the assessment of cardiometabolic risk <sup>211,256</sup>, since the most relevant part of metabolic changes are attributed to visceral fat. However, it is not clear if WC is more useful than BMI, and as a result international guidelines advise their joint use <sup>14,260</sup>. The vast majority of recommendations related to healthy weight are based on BMI, and to a lesser extent on WC. Their low sensitivity highlights the importance of incorporating other estimators of adiposity into regular physical examinations, thereby bringing about greater efficiency and effectiveness with regard to the recommendations on healthy lifestyles and associated cardiovascular risk. Different anthropometric alternatives to measure adiposity have recently been proposed, such as CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator). This estimate of the percentage of BF is based on BMI, sex and age in Caucasian subjects. In its initial assessment, CUN-BAE showed a higher correlation with adiposity, measured by direct techniques, than BMI and WC, and might be a better predictor of cardiovascular risk <sup>78,242,261</sup>, though there are very few publications about this matter <sup>247,248,261,262</sup>.

The aim of this study is to compare the relationship between CUN-BAE, BMI and WC in individuals over 50 years.



## 5.2 **Material and methods**

### 5.2.1 *Study Population*

MCC-Spain is a population-based multicase-control study carried out in 12 Spanish provinces from eight autonomous communities (Andalucía, Asturias, Castilla-León, Cantabria, Cataluña, Madrid, Murcia, Navarra, Valencia and País Vasco) between 2008 and 2013 <sup>251</sup>. In this study, a total of 10106 participants were recruited, including 6008 cancer cases and 4098 controls, selected from the general population and frequency matched to the cases according to age, sex and regional distribution of the cases. All of them were aged between 24 and 85 years, able to answer an epidemiological questionnaire and should have resided for at least 6 months in the catchment areas of collaborating hospitals <sup>251</sup>. For this study we selected the Caucasian controls with a BMI greater than or equal to 18.5 kg/m<sup>2</sup> and aged between 50 and 85 years, with a final sample of 3153 individuals (78% of the 4098 controls).

### 5.2.2 *Study variables*

The epidemiological information was collected using a structured, computerized questionnaire by previously trained personnel following the study protocol which included self-reported height and weight <sup>253</sup>.

BMI was calculated as weight in kilograms divided by the square of height in metres. Individuals were classified as normal weight (BMI of 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25-29.9kg/m<sup>2</sup>) or obese ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) <sup>2,255</sup>. Waist circumference (WC) was measured twice by the interviewers with the subject standing using a flexible tape measure in centimetre according to an standardized protocol, and including a third measurement if the difference between them was over 0.5 cm. We used the mean of an

---

at-risk waistline was between 80 cm and 87.9 cm for women and between 94 and 101.9 cm in men, and abdominal obesity was  $\geq 102$ cm in men and  $\geq 88$  cm in women) <sup>2,255</sup>. CUN-BAE was calculated using the equation proposed by Gómez-Ambrosi et al. <sup>242</sup> :  
$$\%BF = -44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$$
, where age is measured in years and sex is codified as men=0 and women=1. For CUN-BAE we considered normal a the percentage of body fatness  $\leq 20\%$  in men and  $\leq 30\%$  in women; overweight as 20-24.9% in men and 30-34.9% in women; and obesity as  $\geq 25\%$  BF in men and  $\geq 35\%$  in women <sup>214,242,263</sup>.

### ***5.2.3 Statistical analysis***

We analysed the distribution of BMI, WC and CUN-BAE through descriptive statistics and by comparing the distribution of individuals according to the different criteria of adiposity. We evaluated the correlation between the three studied measures - BMI and WC with CUN-BAE- using Pearson's r (95% CI). To assess the degree of agreement classifying individuals as normal weight, overweight and obese between the two forms of rating we calculated a weighted Kappa Index (95% CI), majority agreement weights 0 /.5 / 1. All analyses were stratified by sex. Data analysis was carried out using the Stata / SE 13 software package.

### ***5.2.4 Ethical obligations***

The study was approved by the ethics committees at all participating institutions. The study was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki and the legal regulations on data privacy (organic law 15/1999 of December 13 on the protection of data of a personal nature [LOPD]).

### 5.3 Results

Table 5 describes the characteristics of the study population. A total of 3153 individuals were included, of which 1836 were men and 1317 were women. The respective average age of these two groups was 68 (SD 7.9) and 65 (9.2) years.

The BMI average was 27.4 (3.8) kg/m<sup>2</sup> in men and 26.0 (4.6) kg/m<sup>2</sup> in women. The average waist circumference was 101.6 (10.4) cm in men and 88.9 (13.4) cm in women. The average CUN-BAE was 29.7 (4.5) % of BF in men and 38.7 (5.9) % in women.

Figure 13 shows the distribution of CUN-BAE with a) BMI and b) waist circumference, observed two separate groups according to sex. We observed a greater dispersion between WC and CUN-BAE than between BMI and CUN-BAE.

As Table 6 shows, the overall correlation between BMI and CUN-BAE was medium ( $r = 0.58$ ) and when sex is taken into account it increased above  $r = 0.96$  for both sexes. The overall correlation between WC and CUN-BAE was very low ( $r = 0.18$ ) and we also observed that it improved when taking sex into account ( $r \approx 0.76$ ). When the analysis was restricted according to BMI, a comparison of CUN-BAE and BMI showed that among the obese the correlation ( $r = 0.56$ ) was slightly higher than in individuals with a BMI of  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $r = 0.31$ ), and when taking sex into account the correlation is strong ( $r = 0.93$ ) and the difference was tempered. The results were similar when stratification was based on abdominal obesity.

With regard to the distribution of individuals according to various adiposity criteria of each anthropometric measure (Table 7), wide differences in the selected category were revealed. The prevalence of obesity observed with each of the criteria used was 21.1%, 49.7% and 86.4% for BMI, WC and CUN-BAE respectively in the overall

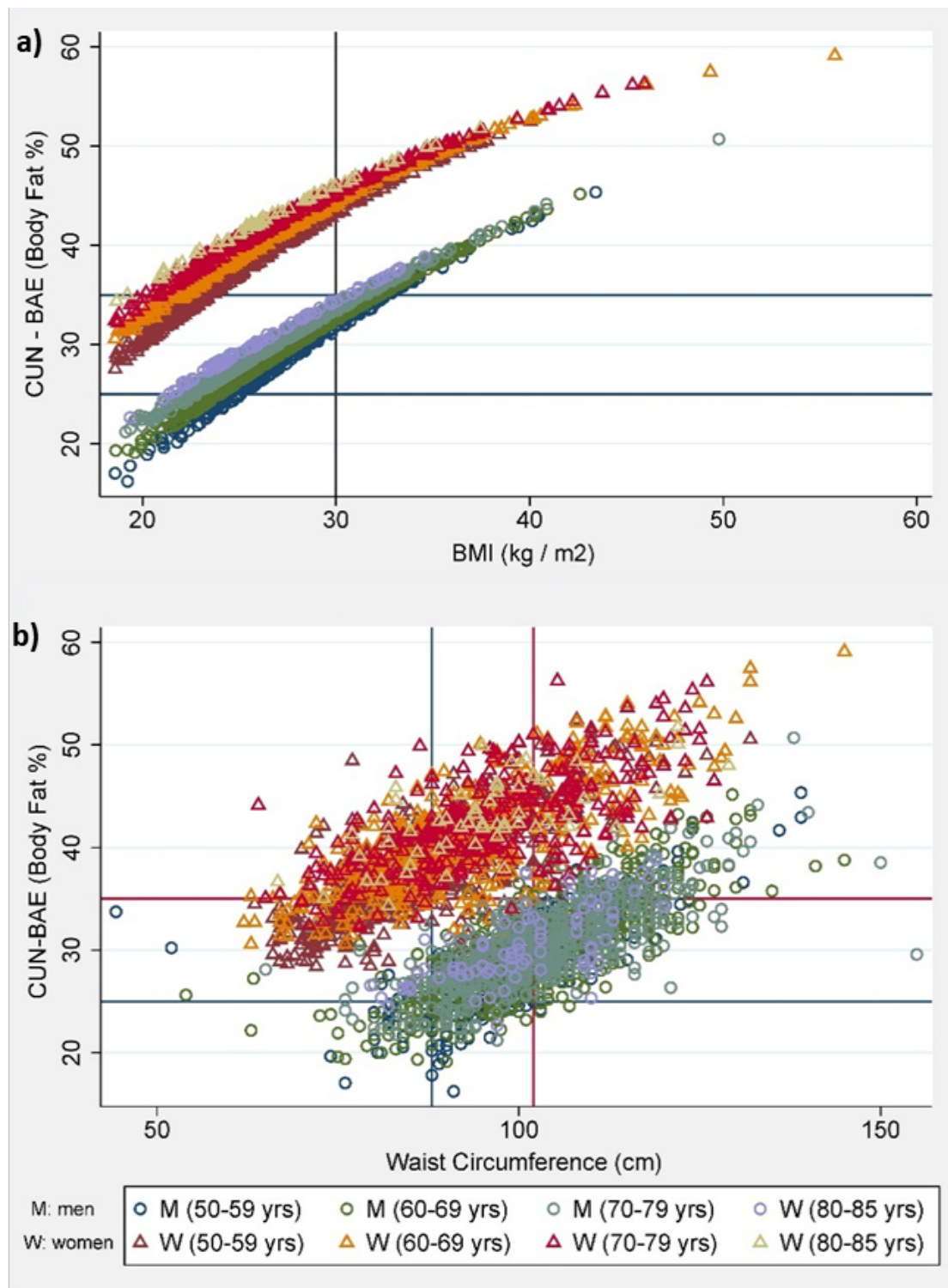
analysis. In all cases, with the CUN-BAE estimate of the percentage of body fat the proportion of obese people was higher than that provided by BMI and WC.

**Table 5.- Characteristics of the study population.**

Variables	Men		Women	
	n (1836)	%	n (1317)	%
<b>Age (mean, SD)</b>	67.6 (7.9)		64.7 (9.2)	
<b>Educational Level</b>				
< primary	342	18.6	289	21.9
Primary education	624	34.0	460	34.9
Secondary education	489	26.6	363	27.6
University	381	20.8	205	15.6
<b>Marital status/living arrangement</b>				
Single	87	4.7	112	8.5
Married or partner	1582	86.3	857	65.1
Separated or divorced	78	4.3	87	6.6
Widowed	87	4.7	260	19.8
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
normal weight	483	26.3	570	43.3
overweight	954	52.0	482	36.6
obese	399	21.7	265	20.1
(mean, SD)	27.4 (3.7)		26.5 (4.8)	
<b>CUN-BAE (%BF)</b>				
normal	12	0.7	16	1.2
overweight	193	10.5	207	15.7
obese	1631	88.8	1094	83.1
(mean, SD)	29.9 (4.2)		40.2 (5.3)	
<b>Waist circumference (cm)</b>				
normal	426	23.2	287	21.8
at-risk waistline	578	31.5	294	22.3
abdominal obesity	832	45.3	736	55.9
(mean, SD)	102.0 (10.7)		91.4 (13.3)	

*BMI: Body Mass Index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; BF: body fat. Body Mass Index: normal weight < 25 kg/m<sup>2</sup>; overweight 25/30 kg/m<sup>2</sup> and obese ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. CUN-BAE: normal (men ≤ 20 BF%, women ≤ 20%); overweight (M 20-24.9%, 30-34.9%) and obesity (M ≥ 25%, W ≥ 35%). Waist circumference: normal (men < 94 cm, women < 80 cm); at-risk waistline (M 94-102, W 80-88) and abdominal obesity (M > 102, W > 88).*

Figure 13.- Distribution of CUN-BAE with traditional anthropometric measures.



Note: a) Distribution of BMI and CUN-BAE. b) Distribution of waist circumference and CUN-BAE.

**Table 6.- Pearson correlation between CUN-BAE, BMI and waist circumference.**

Type of measure	Total			Men			Women		
	n	Pearson's r	(CI 95%)	n	Pearson's r	(CI 95%)	n	Pearson's r	(CI 95%)
<b>BMI vs CUN-BAE</b>	3153	0.576	0.552; 0.599	1836	0.972	0.970; 0.975	1317	0.962	0.958; 0.966
BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	2489	0.313	0.277; 0.348	1437	0.936	0.930; 0.942	1052	0.937	0.929; 0.944
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	664	0.557	0.502; 0.607	399	0.974	0.968; 0.979	265	0.960	0.950; 0.969
WC no abdominal obesity	1585	0.260	0.213; 0.305	1004	0.937	0.929; 0.944	581	0.925	0.912; 0.936
WC abdominal obesity	1568	0.515	0.477; 0.550	832	0.979	0.976; 0.982	736	0.964	0.959; 0.969
<b>WC vs CUN-BAE</b>	3153	0.180	0.146; 0.213	1836	0.756	0.736; 0.775	1317	0.768	0.745; 0.790
BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	2489	-0.101	-0.140; -0.062	1437	0.629	0.597; 0.660	1052	0.643	0.606 - 0.677
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	664	-0.059	-0.134 0.017	399	0.574	0.504; 0.636	265	0.533	0.441; 0.614
WC no abdominal obesity	1585	-0.395	-0.435; -0.352	1004	0.490	0.442; 0.536	581	0.534	0.473; 0.590
WC abdominal obesity	1568	-0.076	-0.125; -0.026	832	0.636	0.594; 0.675	736	0.616	0.569; 0.659
<b>BMI vs WC</b>	3153	0.723	0.706 ; 0.739	1836	0.742	0.720 ; 0.761	1317	0.752	0.728 ; 0.775

*BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; WC:Waist circumference*

Table 7.- Distribution of individuals according to the different obesity criteria.

	Type of measurement	CUNBAE			Total
		Normal fat	Overweight	Obese	
<b>Global</b>	<b>BMI</b>				
	normal weight	28	400	625	1053
	overweight	0	0	1436	1436
	obese	0	0	664	664
	Total	28	400	2725	3153
	<b>WC</b>				
	normal waist	26	286	401	713
	at-risk waistline	1	84	787	872
	abdominal obesity	1	30	1537	1568
	Total	28	400	2725	3153
<b>Men</b>	<b>BMI</b>				
	normal weight	12	193	278	483
	overweight	0	0	954	954
	obese	0	0	399	399
	Total	12	193	1631	1836
	<b>WC</b>				
	normal waist	12	149	265	426
	at-risk waistline	0	39	539	578
	abdominal obesity	0	5	827	832
	Total	12	193	1631	1836
<b>Women</b>	<b>BMI</b>				
	normal weight	16	207	347	570
	overweight	0	0	482	482
	obese	0	0	265	265
	Total	16	207	1094	1317
	<b>WC</b>				
	normal waist	14	137	136	287
	at-risk waistline	1	45	248	294
	abdominal obesity	1	25	710	736
	Total	16	207	1094	1317

*BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; Body Mass Index: normal weight < 25 kg/m<sup>2</sup>; overweight 25-30 kg/m<sup>2</sup> and obese ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. CUN-BAE: normal (men ≤ 20 body fat percentage, women ≤ 20%); overweight (M 20-24.9%, 30-34.9%) and obesity (M ≥ 25%, W ≥ 35%). Waist circumference: normal (men < 94 cm, women < 80 cm); at-risk waistline (M 94-102, W 80-88) and abdominal obesity (M > 102, W > 88)*

The degree of agreement (

Type of measurement	CUN-BAE	
<b>BMI</b>	Total	0.066 (0.061 - 0.070)
	Men	0.059 (0.055 - 0.062)

	Women	0.072 (0.062 - 0.076)
	Total	0.174 (0.166 - 0.189)
<b>WC</b>	Men	0.137 (0.135 - 0.153)
	Women	0.242 (0.210 - 0.265)

Table 8) between BMI and CUN-BAE, evaluated by the weighted kappa index for the classification of normal weight, overweight and obese, was very low (kappa: 0.066: CI95% 0.061 - 0.070), with no improvement when analysed by sex being observed. At 0.174, the weighted Kappa index between WC and CUN-BAE was also low (kappa: 0.174: CI95% 0.166 - 0.189). It was slightly better in women than in men, but in none of the cases did it reach an acceptable value (< 0.24).

**Table 8.- Weighted Kappa Index Agreement.**

Type of measurement		CUN-BAE
<b>BMI</b>	Total	0.066 (0.061 - 0.070)
	Men	0.059 (0.055 - 0.062)
	Women	0.072 (0.062 - 0.076)
<b>WC</b>	Total	0.174 (0.166 - 0.189)
	Men	0.137 (0.135 - 0.153)
	Women	0.242 (0.210 - 0.265)

*BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator*

## **5.4 Discussion**

The correlation between the two most commonly used anthropometric measures (BMI and WC) with the CUN-BAE estimate of body fat was not good, and nor was the degree of agreement.

That the association between BMI and percent body fat is not strongly correlated has been shown in several papers starting over two decades<sup>212</sup>. The values for correlation between BMI and body fat percentage obtained through direct measures by various authors vary between 0.40 and 0.78<sup>27,264,265</sup>. These are very similar numbers to those



observed with the CUN-BAE in our study, though they are lower than the values observed by other authors ( $r > 0.80$ )<sup>242,248,261</sup>. However, It highlight that the CUN-BAE is a derived score estimating body fat based on BMI, but his non-linear relationship.

Also the correlation between WC and body fat observed high variability in the different studies that evaluated ( $r$  between 0.25 and 0.89)<sup>47,256,266,267</sup>. Thus, in our study we observed a much lower correlation than that reported between CUN-BAE and WC by the developers of the estimator ( $r=0.61$ )<sup>242</sup>. The association between body fat percentage and BMI is determined by the effect of sex and age, and the differences observed between our study and those reported by other authors may be due first to the inclusion of heterogeneous ethnic groups, as well as to the fact that age ranges of the participants in the different studies is very uneven, with young adults included in the majority of them. It is known that older individuals have a higher proportion of fat mass and that as a result the correlation between WC and/or BMI and percentage BF decreases<sup>27,267</sup>. In fact, BMI is not a recommended anthropometric measure for evaluating adiposity in elderly individuals<sup>33</sup>.

When analysed by differentiating by sex, coinciding with other studies, the correlation of BF percentage, either estimated or measured<sup>42,242,261,268</sup>, with the other two anthropometric measures mentioned above improves. In the case of BMI and CUN-BAE, the correlation is strong ( $r > 0.94$ ), and even better when we study the correlation between both index stratified also by age, while between WC and CUN-BAE it is somewhat lower ( $r$  0.76-0.80). This is linked to the different distribution and biology of adiposity according to the gender of the individuals<sup>30,41</sup>. In assessing the  $r$  between WC and CUN-BAE stratified by BMI of 30 kg/m<sup>2</sup>, we are struck by a negative correlation in the global values. This may be due to ecological bias, by adding two clearly differentiated groups

---

such as men and women, as shown in Figure 13 of the results. This further supports the need to differentiate by sex when we talk about body fat.

The most useful aspect of anthropometric indices lies in the diagnosis of obesity and thus the ability to predict the risk associated with other pathologies; in our study there were clearly a greater proportion of individuals classified as obese by CUN-BAE than by BMI and WC (86.43 vs 21.06 vs 49.73). Following these criteria, there is great disagreement in the classification (weighted kappa index between CUN-BAE vs BMI and WC of 0.119 and 0.265). In spite of the importance of comparing categories, in the existing literature publications on the subject are scarce, and there is also great variability in the degree of agreement <sup>266,269,270</sup>. However, such great differences in the prevalence of obesity have been observed in all the studies consulted, and this is the result of the low consistency between the three measures, something which is especially discordant in the classification of normal weight and overweight, as other authors have already reported <sup>265,267,268</sup>.

While there is great clinical evidence on BMI obesity standards and there is an association between metabolic diseases and comorbidity. With regard to the cut-off points for CUN-BAE, the most widely used criteria in the scientific literature is  $\geq 2$  0% as overweight and  $\geq 25$ % BF as obese in men and  $\geq 3$  0% as overweight and  $\geq 35$ % BF as obese in women, a classification equally indicated by the authors who described the CUN-BAE formula <sup>202,214,242,263</sup>. However, there is no consensus for categorizing adiposity based on BF percentage <sup>43</sup>. Since, a cut-off point that leaves no one in the normal, it is not useful in order to assess cardiovascular risk and mortality. It is necessary more studies to establish the ideal cut-off point from body fat associated with optimum health <sup>2,43,71,271</sup>.

CUN-BAE has recently been proposed as a measure to replace BMI, and after reviewing the existing literature, it can be stated that there are few studies that compare this estimator with more common anthropometric measures. However, in the publications in which this estimator has been used, CUN-BAE categorizes a greater number of subjects with obesity<sup>247,262</sup>; this agrees with the results of a meta-analysis that studies the diagnostic value of BMI relative to the direct techniques for measuring BF, in which it was concluded that BMI has a sensitivity of 50% in its classification<sup>202</sup>.

This study, like all observational studies, has strengths and limitations. The main strengths are that it includes population controls from a large number of provinces of Spain and that the waist circumference was collected by qualified individuals who were trained for this purpose. In terms of the limitations, we did not have a gold standard measure there is no reference tool for body composition to be deployed as a gold standard. Other possible limitations are that the CUN-BAE equation was validated in a sample with other purposes and that majority of individuals were sedentary. Moreover, the formula for CUN-BAE has only been validated for a Caucasian population, though it should be pointed out that the Spanish population is predominantly white.

More studies that will help to validate CUN-BAE in a representative sample of the Spanish Caucasian population are required, and they should also assess its usefulness in determining the risk of developing diseases associated with adiposity.

## **5.5 Conclusion**

The correlation of the percentage of BF measured according to CUN-BAE with BMI and WC is very low in individuals aged over 50. Similarly, the degree of agreement

---

in assessing normal weight, overweightness and obesity among the three indicators studied is low.

Further studies are needed to determine the usefulness of the available indicators to estimate the percentage of body fat

## CAPÍTULO 6

---

*Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal y el CUN-BAE*



*“No existe nada en el mundo tan irresistiblemente contagioso como la risa y el buen humor”*,  
**Charles Dickens**

## ***6. estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal y el CUN-BAE***

### **6.1 Introducción**

La obesidad está considerada un emergente problema de salud pública de carácter pandémico que cada vez afecta a más personas, en un mayor número de países <sup>272</sup>. Con la gripe pandémica A(H1N1) pdm09 la obesidad emergió como un importante factor de riesgo de hospitalización y muerte por esta infección <sup>95,99</sup>; tras identificar su impacto negativo en la respuesta inmune y la susceptibilidad a la gripe. La conjunción de la pandemia de obesidad con las gripes estacionales o pandémicas puede dar lugar a una importante carga de enfermedad y muerte que debe de ser evaluada <sup>98</sup>. El IMC es la medida más habitual para establecer la obesidad. Si bien es conocido que el IMC infraestima la GC <sup>202</sup> por estar influida por el sexo, la edad y la raza. De esta manera se están utilizando ecuaciones que, incluyendo el IMC, el sexo y la edad, dan una idea más aproximada de la grasa corporal. En el caso de los caucásicos uno de estos estimadores es el CUN-BAE <sup>78</sup>.

El objeto del presente estudio es estimar la fracción atribuible poblacional (AFp) de ingreso hospitalario por gripe debida a la grasa corporal, medida con el IMC y el CUN-BAE.

---

## 6.2 Material y métodos

### 6.2.1. *Población de estudio*

Estudio multicéntrico de casos y controles. Se utilizó la información disponible del estudio: " *factores de riesgo de hospitalización por gripe A(H1N1) pm2009 y efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención*" <sup>254</sup>. Se incluyeron en el estudio los casos hospitalizados y los casos ambulatorios con gripe confirmada por laboratorio entre las temporadas 2009-10 y 2010-11. Los casos ambulatorios se emparejaron con los casos hospitalizados por edad ( $\pm 5$  años), fecha de hospitalización ( $\pm 10$  días) y provincia de residencia. Para la finalidad de este artículo, se excluyó a los pacientes menores de 18 años de edad, aquellos con un IMC  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$  y a las mujeres embarazadas.

### 6.2.2. *Variables a estudio*

Las categorías para el IMC se establecieron en <sup>255</sup>: normopeso ( $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ ), obesidad tipo I ( $30.0 - 34.9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad tipo II ( $35.0 - 39.9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad tipo III ( $\geq 40.0 \text{ kg/m}^2$ ); para el CUN-BAE en <sup>78</sup>: normopeso ( $< 20\%$  de GC en hombres y  $< 30\%$  de GC en mujeres) sobrepeso ( $20\% - 24.9\%$  de GC en hombres y  $30\% - 34.9\%$  de GC en mujeres), obesidad tipo I ( $25\% - 29.9\%$  de GC en hombres y  $35\% - 39.9\%$  de GC en mujeres); obesidad tipo II ( $30\% - 34.9\%$  de GC en hombres y  $40\% - 44.9\%$  de GC en mujeres) obesidad tipo III o mayor ( $\geq 35.0\%$  de GC en hombres y  $\geq 45.0\%$  de GC en mujeres).



### **6.2.3. Análisis estadístico**

Se estimaron los riesgos de hospitalización por gripe (Odds ratio con su intervalo de confianza al 95%) para cada categoría del IMC y el CUN-BAE mediante regresión logística condicional ajustando por sexo, edad, nivel educativo, abuso de consumo de alcohol, tabaquismo, antecedentes de neumonía en los 2 años anteriores, existencia de otros factores de riesgo para gripe y vacunación antigripal. Se consideró que el paciente tenía un factor de riesgo si presentaba al menos uno de los siguientes problemas: enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad inmunodepresora o neurológica, diabetes, tratamiento inmunosupresor o tratamiento con ácido acetilsalicílico. Se realizaron análisis de restricción para los menores de 65 años y los no vacunados.

A partir de las Odds Ratios ajustadas (aOR) se estimó la fracción atribuible poblacional (AFp) mediante la fórmula:  $1 - \sum_{i=0}^k \left( \frac{pr}{ORa} \right)$ ; siendo “pr” la proporción de pacientes en el nivel de exposición y “ORa” es la OR ajustada para cada nivel de exposición<sup>273</sup>. El análisis de datos se realizó con el paquete Stata/SE 14.

### **6.2.4. Responsabilidades éticas**

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de todas las instituciones participantes. En la realización del estudio se cumplió con las normas éticas de la Declaración de Helsinki y con la normativa legal sobre confidencialidad de datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal [LOPD]).

---

### 6.3 Resultados

En la Tabla 9 se puede observar como los casos hospitalarios (472 casos) eran mayoritariamente hombres (61.9%), menores de 65 años (72.5%), el 75.5% presentaban algún factor de riesgo para la gripe y el 15.3% habían sido vacunado en la temporada correspondiente. Por el contrario, los casos ambulatorios (493 controles) eran casi en la misma proporción hombres y mujeres, principalmente menores de 65 años (91.5%), el 28.4% presentaban algún factor de riesgo para la gripe y el 7.7% habían sido vacunado en la temporada correspondiente. Con relación a la grasa corporal, mientras los casos hospitalarios presentaban una media de IMC de  $28.2 \pm 6.4 \text{ kg/m}^2$ , en los casos ambulatorios era de  $25.2 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ . La prevalencia de normopeso y de algún tipo de obesidad también fue diferente entre los casos hospitalarios y los ambulatorios, 34.5% vs 52.7% y 29.2% vs 12.9% respectivamente; al calcularlo con el IMC. Estimada la grasa corporal con el CUN-BAE, se observó que mientras los casos hospitalarios presentaban una media del  $33.3 \pm 9.2\%$  GC, en los casos ambulatorios era de  $29.7 \pm 8.0\%$ . Del mismo modo, la prevalencia de normopeso y de algún tipo de obesidad, valorada con este estimador, también fue diferente entre los casos hospitalarios y los ambulatorios, 8.5% vs 23.1% y 72.2% vs 46.1% respectivamente.

El riesgo de hospitalización por gripe, calculado mediante OR, en comparación con el normopeso se incrementó con cada nivel de IMC ( $\text{ORa}=1.26; 2.06 \text{ y } 11.64$ ) y con cada nivel de CUN-BAE ( $\text{ORa}=2.78; 4.29; 5.43 \text{ y } 15.18$ ). La diferente distribución de la adiposidad y los diferentes riesgos de hospitalización, para cada una de las medidas de la grasa corporal, resultando casi el triple de incremento de la AFp de ingreso hospitalario por gripe debido a la grasa corporal valorada con el CUN-BAE (72.3%) que con el IMC (27.6%) (Tabla 10).

Tabla 9.- Características de los casos hospitalizados y de los casos ambulatorios.

Variables	Casos Hospitalizados		Casos Ambulatorios	
	n	%	n	%
Hombres	292	61.9	252	51.1
65 años o más	130	27.5	42	8.5
Educación primaria o menos	196	42.9	102	20.7
Fumadores actuales	139	29.8	134	27.2
Abuso de alcohol	65	13.9	25	5.1
Historia de neumonía	55	11.7	20	4.1
Factores de riesgo	356	75.5	140	28.4
Vacunados frente a la gripe	70	15.3	36	7.7
<b>IMC</b>				
18.5 - 24.9	163	34.5	260	52.7
25.0 - 29.9	171	36.2	170	34.5
30.0 - 34.9	77	16.3	53	10.8
35.0 - 39.9	34	7.2	8	1.6
≥ 40	27	5.7	2	0.5
	kg/m <sup>2</sup> ; media (DE)	28.2 (6.4)		25.2 (3.9)
<b>CUN-BAE</b>				
Normopeso	40	8.5	114	23.1
Sobrepeso	91	19.3	152	30.8
Obesidad tipo I	129	27.3	124	25.2
Obesidad tipo II	116	24.6	78	15.8
> Obesidad tipo III	96	20.3	25	5.1
	%GC; media (DE)	33.3 (9.2)		29.7 (8.0)

IMC: índice de masa corporal; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; %GC: porcentaje de grasa corporal; DE: desviación estándar.

Respecto a los no vacunados frente a la gripe en comparación con el total de pacientes, se observó una distribución muy similar en las prevalencias de obesidad y en los riesgos de hospitalización.. Por todo ello, la Afp de ingreso hospitalario por gripe debido a la GC en los no vacunados fue más de 2.5 veces superior valorada con el CUN-BAE (71.9%) que con el IMC (27.7%). En el caso de los menores de 65 años la Afp resultó casi dos veces superior considerando el CUN-BAE (71.0%) que considerando el IMC (37.5%).

**Tabla 10.- Riesgo de hospitalización por gripe y fracción atribuible poblacional según se valore la grasa corporal con el IMC o con el CUN-BAE.**

		<b>ORc</b>	<b>IC 95%</b>		<b>ORa</b>	<b>IC 95%</b>		<b>AFp</b>
<b>Global</b>								
<b>IMC</b>	18.5 - 24.9	1			1			
	25.0 - 29.9	<b>1.62</b>	1.19	2.19	1.26	0.78	2.02	
	30.0 - 34.9	<b>2.22</b>	1.44	3.42	<b>2.06</b>	1.05	4.02	<b>0.276</b>
	35.0 - 39.9							
	≥ 40	<b>12.16</b>	5.38	27.47	<b>11.64</b>	3.55	38.13	
<b>CUN-BAE</b>	Normopeso	1			1			
	Sobrepeso	<b>2.48</b>	1.50	4.09	<b>2.78</b>	1.32	5.82	
	Obesidad tipo I	<b>4.18</b>	2.47	7.04	<b>4.29</b>	1.96	9.40	<b>0.723</b>
	Obesidad tipo II	<b>6.83</b>	3.87	12.05	<b>5.43</b>	2.35	12.55	
	> Obesidad tipo II	<b>17.73</b>	8.86	35.48	<b>15.18</b>	5.58	41.29	
<b>No Vacunados</b>								
<b>IMC</b>	18.5 - 24.9	1			1			
	25.0 - 29.9	<b>1.61</b>	1.14	2.28	1.29	0.78	2.14	
	30.0 - 34.9	<b>2.42</b>	1.46	3.99	1.99	0.98	4.07	<b>0.277</b>
	35.0 - 39.9							
	≥ 40	<b>9.89</b>	4.27	22.89	<b>7.79</b>	2.64	23.02	
<b>CUN-BAE</b>	Normopeso	1			1			
	Sobrepeso	<b>2.53</b>	1.49	4.30	<b>3.05</b>	1.41	6.60	
	Obesidad tipo I	<b>3.42</b>	1.96	5.98	<b>3.90</b>	1.74	8.71	<b>0.719</b>
	Obesidad tipo II	<b>7.26</b>	3.87	13.59	<b>6.52</b>	2.64	16.08	
	> Obesidad tipo II	<b>16.47</b>	7.67	35.40	<b>13.64</b>	4.84	38.43	
<b>Menores de 65 años</b>								
<b>IMC</b>	18.5 - 24.9	1			1			
	25.0 - 29.9	<b>1.47</b>	1.04	2.09	1.45	0.83	2.53	
	30.0 - 34.9	<b>2.58</b>	1.51	4.39	<b>4.21</b>	1.81	9.80	<b>0.375</b>
	35.0 - 39.9							
	≥ 40	<b>25.55</b>	7.72	84.55	<b>91.89</b>	9.56	882.96	
<b>CUN-BAE</b>	Normopeso	1			1			
	Sobrepeso	<b>2.51</b>	1.50	4.17	<b>2.96</b>	1.35	6.48	
	Obesidad tipo I	<b>3.04</b>	1.76	5.22	<b>3.50</b>	1.51	8.08	<b>0.710</b>
	Obesidad tipo II	<b>5.52</b>	2.93	10.37	<b>9.37</b>	3.42	25.62	
	> obesidad tipo II	<b>24.66</b>	10.60	57.35	<b>43.72</b>	11.45	166.84	

*IMC: índice de masa corporal; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; %GC: porcentaje de grasa corporal; AFp: fracción atribuible poblacional.*

## 6.4 Discusión

La valoración de la AFp mediante el IMC puede estar infraestimando la carga de enfermedad atribuible a la obesidad. En nuestro caso, la fracción poblacional de ingresos hospitalarios por gripe, atribuibles a la grasa corporal, calculada con el CUN-BAE, triplica a la obtenida con el IMC, especialmente en el caso de los no vacunados y los menores de 65 años. La principal razón que puede justificar este hallazgo radica en que el IMC no correlaciona de manera adecuada con el %GC al estar influido por el sexo, la edad y la raza, dando como resultado una relevante infraestimación, duplicando la prevalencia de obesidad en comparación con medidas directas de la GC <sup>3,41,201,202,274</sup>. En nuestro caso no se ha utilizado una medida directa de la grasa corporal, sino un estimador de la misma diseñado para caucásicos que tiene en cuenta el IMC, el sexo y la edad. Este estimador se validó en una muestra con otros fines y la mayoría de los individuos eran sedentarios por lo que pudiera no ser del todo válida para individuos físicamente activos <sup>242</sup>. Sin embargo, a pesar de ello, el CUN-BAE, al ajustar los valores del IMC por sexo y edad, ha demostrado una mejor asociación con la grasa corporal valorada de manera directa <sup>78</sup> y una mejor asociación con factores de riesgo cardiovascular y diabetes <sup>242,261</sup>.

Está bien establecido que la obesidad es un factor de riesgo independiente de gravedad y de muerte en los pacientes con gripe <sup>87,97</sup> y aunque las causas no son bien conocidas se han propuesto algunos mecanismos inmunológicos y mecánicos plausibles. No debemos olvidar que la obesidad es un estado de inflamación crónico de baja intensidad que disminuye la respuesta inmune y por otro lado, la acumulación de grasa en tórax y abdomen modifica el cociente de ventilación/perfusión y facilita las infecciones y la gravedad de las mismas <sup>275</sup>.

---

Si bien, tener un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  predispone a un mayor riesgo de complicaciones por gripe, en nuestro país las recomendaciones son a partir de un  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  <sup>276</sup>, por lo que cada vez más autores abogan por revalorar cuál debería de ser el criterio de vacunación en lo referente a obesidad <sup>87</sup>. Diferentes estudios han reportado riesgos de hospitalización por gripe, para cada categoría de IMC, muy similares a las encontradas en nuestro estudio, así como en la distribución de las diferentes categorías de IMC <sup>96,99,277</sup>. Del mismo modo que se examinó en nuestro estudio como el CUN-BAE presenta un mejor gradiente de riesgo que el IMC para cada categoría de adiposidad, similares resultados se han observado en diversas publicaciones con otras patologías como la diabetes y factores de riesgo cardiovascular <sup>242,261</sup>. Lo que de alguna manera viene a refrendar lo hallado en nuestro estudio un menor número de pacientes en la categoría de referencia, el normopeso, de manera que el 34.5% de los casos y el 52.7% de los controles se encuadraron en esa categoría con el IMC en contraposición con el 8.5 y el 23.1% respectivamente con el CUN-BAE.

Esta diferente distribución en las categorías de adiposidad, y los diferentes riesgos encontrados justifican las diferencias observadas en las AFp y que sea casi triplicada valorada con el CUN-BAE en comparación con el IMC. Ello podría hacer alusión al fenómeno conocido como “obesos con peso normal”, que tiene lugar en aquellos individuos con normopeso (IMC) pero con cifras elevadas de GC donde presentan mayores prevalencias y un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas <sup>159</sup>.

A pesar de lo comentado se tiene que tener en cuenta que estamos ante un estudio de casos y controles y que los sujetos del estudio eran pacientes que solicitaron atención médica y se desconoce el número de personas infectadas y sus características con relación a la adiposidad. Del mismo modo, los casos ambulatorios fueron reclutados por redes de

médicos centinela y es posible que los pacientes que visitan al médico más a menudo estén sobrerrepresentados. Con relación a los posibles sesgos de información comentar que la información se recabó a partir de las historias clínicas, los carnés de vacunación o los registros anteriores al inicio del estudio y fue recogida de forma protocolizada por personal adiestrado. Es por todo ello improbable que el estudio contenga sesgos significativos.

## **6.5 Conclusiones**

El IMC podría estar infraestimando la carga de enfermedad atribuible a la obesidad al menos en lo referido a la hospitalización por gripe. Se debería valorar adecuadamente el impacto de la obesidad en la hospitalización por gripe y reevaluar la grasa corporal para la recomendación de vacuna antigripal.





## CHAPTER 7

---

*Comparison of body mass index with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes*



*“Si no escalas la montaña, jamás podrás disfrutar del paisaje”*, Pablo Neruda

*“Mientras llegas a tu destino disfruta del camino”*,  
Proverbio chino

## ***7. Comparison of body mass index with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes***

### **7.1 Background**

Obesity is an emerging epidemic around the world and it represents a growing threat to the health of the population. It is a complex disease consisting of an excess and/or abnormal distribution of adipose tissue, giving rise to metabolic and endocrine alterations and changes in the immune system, resulting in increased morbidity and mortality and a lower life expectation <sup>1,3</sup>. Moreover, excess body fat (BF) is known to be associated with cardiovascular diseases and diabetes <sup>117</sup>.

The BMI is the most frequently used measurement for diagnosing obesity, because of its simplicity and reliability. However, the BMI underestimated the prevalence of obesity by 50%, in comparison with direct measurement techniques of adipose; its relationship with adiposity is influenced by age, sex and race <sup>3,38,202,264,278</sup>.

In this regard, an alternative for whites is the CUN-BAE, which gives a closer correlation between adiposity and cardiovascular factors than BMI, improving our understanding of the impact of obesity levels on these chronic diseases <sup>242</sup>.

Our aim is to estimate and compare the association of BMI and CUN-BAE with hypertension and type 2 diabetes and evaluation AFp for obesity.

---

## 7.2 **Material and methods**

### *7.2.1 Population studied*

The present study incorporated all the white subjects taking part in the cross-sectional project concerning the Risk Factors of Influenza A(H1N1) in the 2009-10 and 2010-11 seasons aged over eighteen with a BMI  $\geq 18.5$  kg/m<sup>2</sup>, with the exception of pregnant women. The project involved twenty-nine hospitals in seven Spanish autonomous regions and nine research groups in CIBERESP, the Spanish Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health <sup>254</sup>.

### *7.2.2 Anthropometrical measurements*

The BMI was calculated in the standard way as kg/m<sup>2</sup>. Patients were classified by BMI according to the criteria of the World Health Organization (WHO) and the Spanish Society for the Study of Obesity, with obesity being taken to be a BMI of 30 kg/m<sup>2</sup> or more for both sexes <sup>2,279</sup>.

The CUN-BAE figure was then calculated, using the following equation <sup>242</sup>:

$$\% \text{ BF} = -44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age});$$

where age was in years, and sex was coded as 0 for men and 1 for women. Obesity was taken to be a percentage of BF  $\geq 25\%$  in males and  $\geq 35\%$  in women, increments of 5% being used to divide categories <sup>214,242,280</sup>.

Subjects were defined as hypertensive (AHT) or as having type 2 diabetes mellitus (DM) if they had previously been diagnosed for either.

### **7.2.3 Statistical analyses**

Agreement between BMI and CUN-BAE was assessed by means of the Pearson correlation coefficient ( $R^2$ ). The Kappa coefficient and its index of coincidence at 95% were calculated so as to classify patients as obese or not using both methods of determining obesity. All the analyses involved grouping by sex and into the two age bands of under 50 and 50 plus.

Association of DM or arterial AHT to BF was assessed using the two methods for calculating BF. The comparative standard adopted was the normal weight category<sup>242,255</sup>, and the level of risk (crude odds ratio, cOR) was calculated for each of the distribution categories. By means of a logistic regression model adjusted odds ratio (aOR) figures were reckoned for the risk of AHT and DM by including in the model details of education, marital status and tobacco and alcohol use. Age was factored into the BMI analyses, but not into CUN-BAE, which already includes it. All these analyses were grouped by sex.

Calculation of the population attributable fraction (AFp) for AHT and DM in the BMI and CUN-BAE categories was on the basis of the following formula expressed as a percentage<sup>273</sup>:  $1 - \sum_{i=0}^k (pr/aOR)$ , where pr is the proportion of those suffering from the ailments at the level of exposure, and aOR is adjusted odds ratio. Data analysis was performed with the Stata/SE 13 software package.

### **7.2.4 Data confidentiality and ethical considerations**

All information collected was treated as confidential under the observational studies law. The study was approved by the Ethics Committee of the hospitals involved: Clinical Research Ethics Committee, Hospital Costa del Sol; Autonomous Clinical Trials Committee of Andalusia; Clinical Research Ethics Committee, Complejo Asistencial

---

Universitario de León; Clinical Research Ethics Committee, Municipal Institute of Healthcare (CEIC-IMAS); Clinical Research Ethics Committee, Corporación Sanitaria ParcTaulí of Sabadell; Research Committee, Sant Joan de Déu University Hospital; Clinical Research Ethics Committee, Basque Country; Clinical Research Ethics Committee, Doctor Peset University Hospital, Valencia; and, Clinical Research Ethics Committee, Clinical Research Ethics Committee, General Directorate of Public Health, Valencia. Written informed consent was obtained from all patients.

### **7.3 Results**

A total of 3888 patients were studied: 2033 men with an average age of 50.7 years, and 1855 women with an average age of 49.6 years. The average BMI was 26.9 kg/m<sup>2</sup> for the men and 26.3 kg/m<sup>2</sup> for the women. The average CUN-BAE was 27.1% of BF for the men and 37.6% for the women.

Figure 14 shows the distribution of BMI and CUN-BAE. From the four groupings depending on sex and age. The correlation between BMI and CUN-BAE was low ( $R^2=0.48$ ), but increased considerably when sex was taken into account ( $R^2$  above 0.88 in both sexes). This improvement was even greater when age (under 50 or 50 plus) was also considered, when  $R^2$  was greater than 0.92 (Table 11).

The degree of agreement measured by the Kappa coefficient for diagnosis of obesity was low (28.7%), similar for both sexes and somewhat better for those under 50 than the others. This low level of agreement with BMI explains the different prevalence of obesity noted in accordance with the criterion used. In all cases the prevalence of obesity as based on the estimation of body fat CUN-BAE is three times higher than the BMI would suggest.

Figure 14.- Distribution for CUN-BAE and BMI. Straight-line equation and correlation by sex and age.

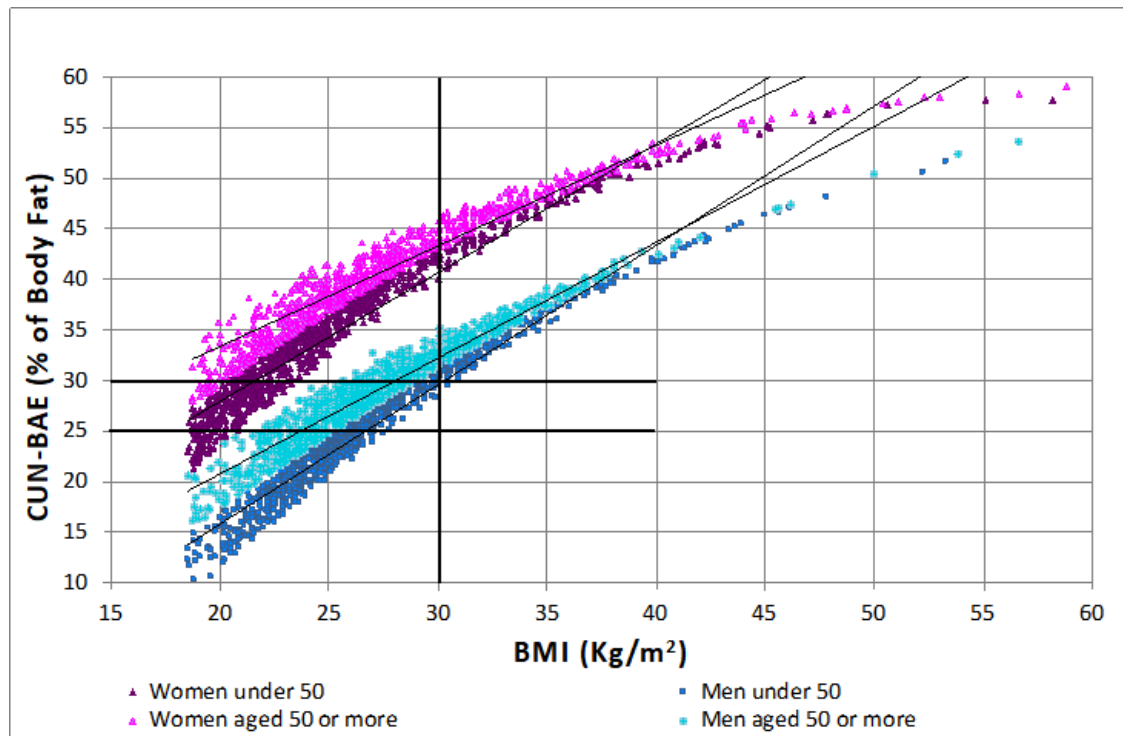


Table 11.- Correlation and degree of agreement between CUN-BAE and BMI and prevalence of obesity according to sex and age groups.

	N	R <sup>2</sup>	Obesity*		CUN-BAE n	CUN-BAE %	Level of Agreement	Kappa	Kappa(%) CI 95%	
			BMI n	BMI %						
<b>Men</b>										
Total	2033	0.877	435	21.4	1254	61.7	59.7	28.9	26.3	31.6
Under 50	971	0.957	183	18.8	412	42.4	76.4	47.9	42.9	53.0
50 or over	1062	0.940	252	23.7	842	79.3	44.4	15.0	12.6	17.5
<b>Women</b>										
Total	1855	0.915	395	21.3	1150	62.0	59.3	28.5	25.7	31.2
Under 50	921	0.926	134	14.5	367	39.8	74.7	40.9	35.6	46.2
50 or over	934	0.919	261	27.9	783	83.8	44.1	13.9	11.4	16.4

\*Obesity: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, CUN-BAE  $\geq 25\%$  body fat in men and 25%BF in women.

Abbreviations R<sup>2</sup>: square of the sample correlation coefficient; BMI: body mass index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator.

**Table 12.- Distribution of prevalence and risk of hypertension by sex according to BMI and CUN-BAE.**

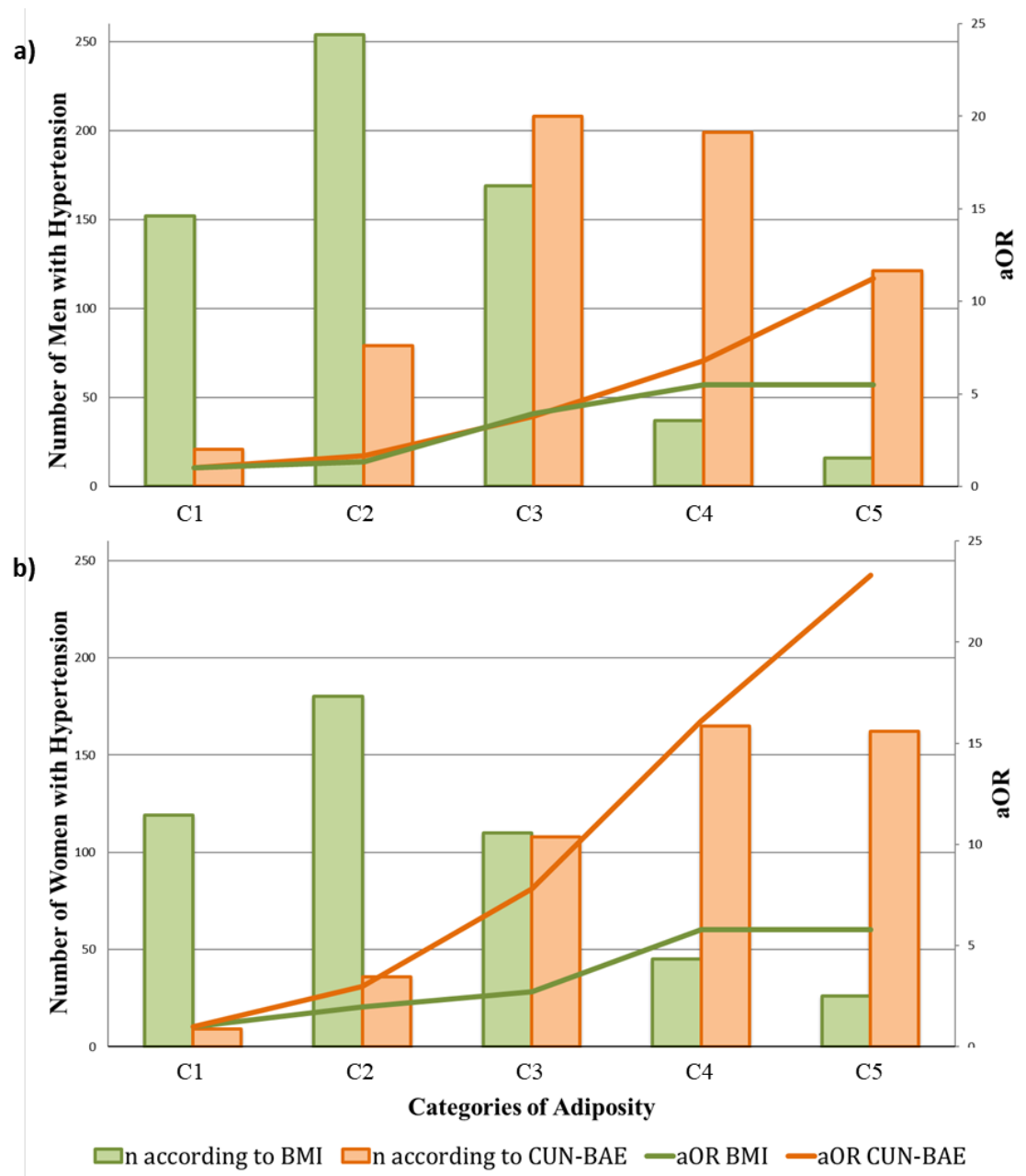
	N	n	Prev	cOR	CI 95%	aOR	CI 95%	AFp(%)
<b>Men</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
18.5 - 24.9	749	152	20.29	1		1		
25 - 29.9	849	254	29.92	<b>1.68</b>	1.33 - 2.11	<b>1.33</b>	1.02 - 1.74	37.00
30 - 34.9	328	169	51.52	<b>4.17</b>	3.15 - 5.53	<b>3.93</b>	2.84 - 5.44	
35 - 39.9	74	37	50.00	<b>3.93</b>	2.40 - 6.40	<b>4.50</b>	2.56 - 7.89	
≥ 40	33	16	48.48	<b>3.70</b>	1.83 - 7.49	<b>8.66</b>	3.80 - 19.39	
CUN-BAE (%BF)								
≤ 19.9	258	21	8.14	1		1		74.03
20 - 24.9	521	79	15.16	<b>2.02</b>	1.22 - 3.35	1.67	1.00 - 2.80	
25 - 29.9	631	208	32.96	<b>5.55</b>	3.45 - 8.93	<b>3.80</b>	2.32 - 6.21	
30 - 34.9	415	199	47.95	<b>10.40</b>	6.40 - 16.90	<b>6.80</b>	4.11 - 11.25	
≥ 35	208	121	58.17	<b>15.70</b>	9.29 - 26.52	<b>11.24</b>	6.54 - 19.31	
<b>Women</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
18.5 - 24.9	895	119	13.30	1		1		45.32
25 - 29.9	565	180	31.86	<b>3.05</b>	2.35 - 3.96	<b>1.99</b>	1.46 - 2.71	
30 - 34.9	259	110	42.47	<b>4.81</b>	3.52 - 6.58	<b>2.73</b>	1.87 - 3.98	
35 - 39.9	86	45	52.33	<b>7.15</b>	4.50 - 11.39	<b>4.93</b>	2.83 - 8.58	
≥ 40	50	26	52.00	<b>7.06</b>	3.93 - 12.71	<b>7.71</b>	3.80 - 15.64	
CUN-BAE (%BF)								
≤ 29.9	303	9	2.97	1		1		89.14
30 - 34.9	402	36	8.96	<b>3.21</b>	1.52 - 6.78	<b>2.97</b>	1.34 - 6.57	
35 - 39.9	464	108	23.28	<b>9.91</b>	4.93 - 19.90	<b>7.82</b>	3.71 - 16.49	
40 - 44.9	389	165	42.42	<b>24.06</b>	12.03 - 48.12	<b>16.10</b>	7.63 - 33.99	
≥ 45	297	162	54.55	<b>39.20</b>	19.44 - 79.06	<b>23.30</b>	10.93 - 49.69	

*aOR: BMI (age, educational level, marital status, tobacco and alcohol use); CUN-BAE (educational level, marital status, tobacco and alcohol use).*

*Abbreviations – CI: confidence interval; aOR: adjusted odds ratio; AFp: population attributable fraction; BMI: Body Mass Index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; BF: body fat.*



Figure 15.- Distribution of number of cases of hypertension and aOR, by sex.



Legends: Figure 15a – Men; Figure 15b – Women.

Categories of Adiposity: With BMI (C1: 18,5 - 24,9, C2: 25 - 29,9, C3: 30 - 34,9, C4: 35 - 39,9, C5:  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>) with CUN-BAE men (C1:  $\leq 19,9$ , C2: 20 - 24,9, C3: 25 - 29,9, C4: 30 - 34,9, C5:  $\geq 35$  %BF) and women (C1:  $\leq 29,9$ , C2: 30 - 34,9, C3: 35 - 39,9, C4: 40 - 44,9, C5:  $\geq 45$  %BF).

Table 12 and Figure 15 show that as the figures for both BMI and CUN-BAE increased, so did the prevalence of AHT and the aOR values. However, this gradient was more evident with CUN-BAE than with BMI, basically owing to a lesser prevalence of AHT in the normal weight group based on the criterion of estimated body fat (8.1% and 3.0%

in men and women respectively) than when based on BMI (20.3% and 13.3% in men and women respectively). The AFp of AHT assigned to the two methods of assessing adiposity was found to be double for both men and women for CUN-BAE in comparison with BMI (37.0% and 45.4% with BMI; 74.0% and 89.1% with CUN-BAE for men and women, respectively). In men this difference is due to the differing distributions of cases with the two methods of evaluating adiposity, and a mixture of this and differences in risks in the case of women.

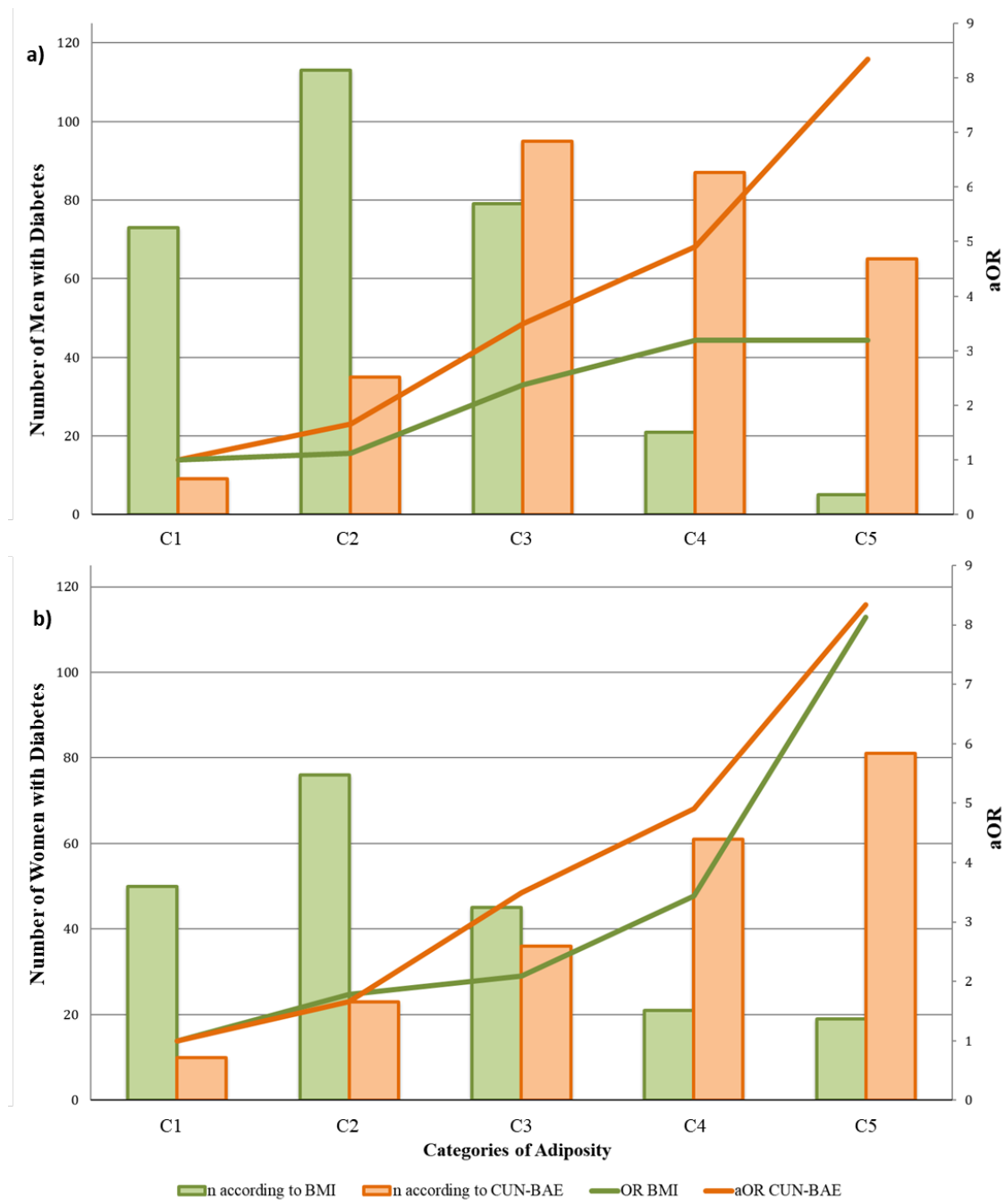
**Table 13.- Distribution of prevalence and risk of diabetes by sex, according to BMI and CUN-BAE.**

	N	n	Prev	cOR	CI 95%	aOR*	CI 95%	AFp(%)
<b>Men</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
18.5 - 24.9	749	73	9.75	1		1		
25 - 29.9	849	113	13.31	<b>1.42</b>	1.04 - 1.94	<b>1.13</b>	0.80 - 1.58	26.19
30 - 34.9	328	79	24.09	<b>2.94</b>	2.07 - 4.17	<b>2.37</b>	1.62 - 3.48	
35 - 39.9	74	21	28.38	<b>2.97</b>	1.80 - 4.92	<b>3.19</b>	1.83 - 5.55	
≥ 40	33	5	15.15					
CUN-BAE								
≤ 19.9	258	9	3.49	1		1		
20 - 24.9	521	35	6.72	<b>1.99</b>	0.94 - 4.21	1.66	0.78 - 3.55	71.54
25 - 29.9	631	95	15.06	<b>4.90</b>	2.44 - 9.87	<b>3.49</b>	1.70 - 7.16	
30 - 34.9	415	87	20.96	<b>7.34</b>	3.62 - 14.86	<b>4.91</b>	2.37 - 10.14	
≥ 35	208	65	31.25	<b>12.58</b>	6.08 - 26.01	<b>8.34</b>	3.96 - 17.56	
<b>Women</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> )								
18.5 - 24.9	895	50	5.59	1		1		
25 - 29.9	565	76	13.45	<b>2.63</b>	1.81 - 3.82	<b>1.78</b>	1.20 - 2.64	40.38
30 - 34.9	259	45	17.37	<b>3.55</b>	2.31 - 5.46	<b>2.09</b>	1.33 - 3.31	
35 - 39.9	86	21	24.42	<b>5.46</b>	3.09 - 9.64	<b>3.44</b>	1.86 - 6.35	
≥ 40	50	19	38.0	<b>10.36</b>	5.47 - 19.61	<b>8.13</b>	4.08 - 16.18	
CUN-BAE								
≤ 29.9	303	10	3.3	1		1		
30 - 34.9	402	23	5.72	<b>1.78</b>	0.83 - 3.79	1.64	0.76 - 3.54	65.19
35 - 39.9	464	36	7.76	<b>2.46</b>	1.20 - 5.04	1.86	0.89 - 3.87	
40 - 44.9	389	61	15.68	<b>5.45</b>	2.74 - 10.83	<b>3.47</b>	1.69 - 7.13	
≥ 45	297	81	27.27	<b>10.99</b>	5.57 - 21.69	<b>6.49</b>	3.16 - 13.3	

*aOR: BMI (age, educational level, marital status, tobacco and alcohol use); CUN-BAE (educational level, marital status, tobacco and alcohol use).*

*Abbreviations – CI: confidence interval; aOR: adjusted odds ratio; AFp: population attributable fraction; BMI: Body Mass Index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator; BF: body fat.*

Figure 16.- Distribution of the number of cases of type 2 diabetes and aOR, by sex.



Legends: Figure 16a – Men; Figure 16b – Women

Categories of Adiposity: With BMI (C1: 18,5 - 24,9, C2: 25 - 29,9, C3: 30 - 34,9, C4: 35 - 39,9, C5:  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>) with CUN-BAE men (C1:  $\leq 19,9$ , C2: 20 - 24,9, C3: 25 - 29,9, C4: 30 - 34,9, C5:  $\geq 35$  %BF) and women (C1:  $\leq 29,9$ , C2: 30 - 34,9, C3: 35 - 39,9, C4: 40 - 44,9, C5:  $\geq 45$  %BF).

Table 13 and Figure 16 show how prevalence and aOR figures for DM increase according to the category of obesity in both sexes for CUN-BAE and in women for BMI. This gradient is more obvious with CUN-BAE than with BMI for men and similar for the

---

two among women, although they yield different distributions. Regarding the AFp of DM the CUN-BAE almost tripled the attributable percentage in comparison with BMI in men (71.54% as opposed to 26.19%), while for women the figure was 50% higher (65.19% as opposed to 40.38%).

## **7.4 Discussion**

The correlation found between BMI and CUN-BAE in overall analyses was not good ( $R^2 = 0.48$ ). This coincides with the findings of Romero-Corral et al. and Sardinha et al., who also noted a low overall agreement ( $R^2$  of 0.40 to 0.47) between BMI and the percentage of BF assessed by bio-electric impedance <sup>193,265</sup>. This poor correlation is explained by the fact that adiposity is dependent upon sex and age. It is well known that with the same BMI women and more elderly subjects have a greater percentage of BF <sup>42,265,281,282</sup>. This same fact also explains the improvement in correlation when sex, age, or both are factored into the figures. This was also observed by Gallagher et al., who found an overall correlation  $R^2 = 0.26$ , but when sex and age were taken into account the correlation was much better, with values for  $R^2$  of up to 0.67 <sup>42</sup>. On this point, it should be noted that there was a good coincidence between the correlation figures obtained in studies comparing BMI with directly measured body fat and body fat estimated with CUN-BAE <sup>26,42,242,283</sup>.

Regarding the classification of obesity, this study opted for  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, regardless of sex or age, since this is the criterion recommended by the WHO, the most extensively used world-wide and by scientific associations in Spain <sup>255,279</sup>. The cut-off point for CUN-BAE was based on the criteria indicated by the authors who described the formula for calculating it, and was thus coincident with recommendations in other studies

<sup>193,284</sup>. On the basis of these norms, there is a low level of agreement in classification of obesity between BMI and the percentage of BF estimated by CUN-BAE, with a Kappa coefficient of 28.7%. In other publications the Kappa between BMI and percentage of BF was similarly low in women (between 15% and 30%), while in men greater variations were noted (between 8% and 70%).

In addition to BMI as compared to the percentage of BF, prevalence of obesity estimated with CUN-BAE (61.8%) was much higher than with BMI (21.35%). This coincided with other publications in which the prevalences of obesity estimated through the percentage of BF were almost double those yielded by BMI <sup>202,285</sup> or even up to six times higher <sup>286</sup>.

DM and AHT are common ailments clearly related to obesity as a risk factor, which is why we studied their association with the two ways of assessing BF, to find that estimates of BF according to CUN-BAE were more clearly related to AHT and DM than results from BMI, just as was noted by Dervaux et al. in the assessment of body fat percentages <sup>126</sup>. The main reason for this clearer association lies in the lower prevalence of AHT and DM in the normal weight grouping as assigned on the criterion of estimated body fat than as assigned by BMI. Furthermore, the greater number of instances of AHT and DM are to be found in lower-weight categories according to BMI, while with CUN-BAE they are present in a smaller number of individuals. Other studies have also shown a better correlation of CUN-BAE with other biological markers of cardiovascular and metabolic diseases <sup>242,245</sup>.

The final result, the disparity in aOR and essentially in the distribution of patients according to BMI or CUN-BAE, comes down to the great differences observed in the attributable portion of the population for AHT or DM on the basis of quantity of body fat.

---

Indeed, the fact that the majority of patients had high percentage of BF, while with BMI they were assigned to lower categories, goes a long way towards explaining the total number of cases attributed to higher than normal weight. In almost all instances the classification of patients according to CUN-BAE almost doubled the AFp relative to classification in accordance with BMI. It may also be of some relevance that the reference group with BMI (normal weight) is a very broad grouping in which risk may be expected not to be homogeneous, in the sense that individuals in the upper part of the range might present a risk more like that of the over-weight than that of the lower part of the normal weight spectrum. All of this may cast a doubt upon estimates made of portions or fractions of the population and cases of AHT and DM attributable to obesity as a function of BMI<sup>287,288</sup>, so that the real impact of obesity in these pathologies may be much greater than assumed.

CUN-BAE has been proposed as a alternative for the BMI. Few studies have assessed its usefulness for classifying obesity or determining obesity-related cardiovascular risks. Nevertheless such studies as have been carried out report the same phenomenon as we do here, showing that CUN-BAE classes a greater number of subjects as obese and therefore greatly reduces the number of individuals in the reference category<sup>78,247,289</sup>.

One possible limitation is that the highest adiposity category in men was established to avoid a sample size problem. Furthermore, in our findings the sample may not have been representative of the population as a whole: the subjects were patients admitted to hospital or making use of health services for various reasons, so the prevalence of obesity and of AHT and DM was higher than in the population in general<sup>290,291</sup>. However, the aOR observed in relation to BMI for AHT and DM was very similar to that reported in another study<sup>287</sup>.

## 7.5 Conclusions

Although the overall correlation between BMI and the BF estimator was not good, it improved when sex and age were taken into account.

There is a low level of agreement in accordance with the criterion used. The prevalence of obesity as based on estimation of body fat is the three times higher than the BMI would suggest, which could lead to an underestimation of the prevalence of obesity.

CUN-BAE showed links with hypertension and diabetes mellitus, and presented a better gradient than BMI did. The AFp for AHT was double when assessed with CUN-BAE as compared to BMI, while for DM it was more than 50% higher. This brings into question the reliability of calculations undertaken to assess the impact of obesity on these pathologies.





## CHAPTER 8

---

*Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions*



---

*“Sólo los que intentan lo absurdo puede lograr lo imposible”,  
Albert Einstein*

*“La vida es como un viaje por la mar: hay días de calma y días de borrasca; lo importante es ser un buen capitán de nuestro barco”,  
Jacinto Benavente*

## **8. Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions.**

### **8.1 Background**

Excess adiposity is estimated to cause 4 million deaths and approximately 4.9% of years of life lost worldwide, and the relationships with cardiometabolic conditions including metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases are well established <sup>49</sup>. Moreover, the prevalence of obesity is continuing to increase worldwide <sup>3,255</sup>.

In the general population, the most widely used measures to define excess body fatness (BF) are body mass index (BMI) and waist circumference (WC). These anthropometric indicators have been criticized because they do not take into account important factors involved with adiposity, in particular age, sex, or race <sup>3,41,201</sup>. The use of more accurate methods to assess body fatness in large epidemiological studies, such as DXA or air-displacement plethysmography (Bod-Pod) is hampered by high costs. Therefore, there is great interest in accurate and cost-efficient indicators of BF that can predict disease risk better than BMI or WC.

A recently developed alternative anthropometric method that deserves special consideration is the CUN-BAE index. This estimator of BF% is based on BMI, sex and age of Caucasian subjects <sup>78</sup>. Previous CUN-BAE assessments showed a stronger

---

correlation with cardiovascular risk factors related to adiposity than BMI or WC <sup>242,244,261</sup>. The CUN-BAE index may help detect individuals who are of normal weight according to BMI but are metabolically unhealthy <sup>76,292</sup>. In this regard, the CUN-BAE index has already been used as an anthropometric measure to try to reach a consensus on the definitions of metabolic health <sup>293</sup>.

However, since CUN-BAE is based on BMI, sex and age, its relationship with cardiometabolic conditions may be due to the components of this indicator. Knowing whether a composite index, such as the CUN-BAE index, adds a significant predictive ability of cardiometabolic risk apart from its components is relevant.

The aim of this study was to evaluate the independent and net contribution of the body fatness estimator, CUN-BAE, in the prediction of cardiometabolic conditions in Spanish adults.

## **8.2 Material and methods**

### ***8.2.1 Study Design***

This report is based on the Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain (ENRICA study) <sup>61</sup>, a cross-sectional study performed between 2008 and 2010 with a national representative sample of 12948 noninstitutionalized adults in Spain. The participants were selected by multistage clustering sampling. First, the sample was stratified by province and municipality size. Then, clusters were randomized by municipalities and census section. Finally, households were selected by random telephone dialling in each section.

For this study, we selected Caucasian participants with complete available anthropometric information (6.4% participants in the ENRICA study were excluded).

### **8.2.2 Ethical Considerations**

All participants signed a written informed consent. The ENRICA study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committees of the University Hospital La Paz in Madrid and Hospital Clínic in Barcelona.

### **8.2.3 Study Variables**

Data on anthropometry, blood pressure and biological samples were collected during two home visits. Further, a telephone interview with a structured questionnaire on lifestyle and other variables of interest was carried out <sup>61</sup>.

### **8.2.4 Anthropometric Measurement**

Body weight, height and WC were measured twice in each subject by trained staff according to standard conditions <sup>61,62</sup> using electronic scales (model Seca 841, precision to 0.1 kg) and portable extendable stadiometers (model Ka We 44 444 Seca). BMI was calculated as weight in kilograms divided by squared height in metres:  $\text{kg/m}^2$ . The classification of BMI was defined by the WHO <sup>255</sup>: normal weight  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , overweight  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  and obesity  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . WC was measured in centimetres using flexible, inelastic belt-type tapes. The standard CUN-BAE was calculated using the equation suggested by Gómez-Ambrosi et al. <sup>242</sup>:  $\%BF = -44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$ , where age is measured in years and sex was codified as 0 for men and 1 for women.

---

### 8.2.5 Outcomes

Blood pressure was measured with validated automatic sphygmomanometers (model Omron M6) according to standardized procedures. In summary, two sets of blood pressure readings (with 3 measured) were separated by 90 minutes. ATH was defined as systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg, diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg, and/or current treatment with an antihypertensive drug<sup>294</sup>.

Biochemical markers in blood and urine were obtained after a 12-hour fasting period<sup>295</sup>. DM was defined following recommendations of the American Diabetes Association<sup>131,295</sup> as a 12-hour fasting serum glucose  $\geq 126$  mg/dl, glycosylated haemoglobin (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ , or treatment with oral antidiabetic drugs or insulin<sup>131,295</sup>.

Serum high-density lipoprotein cholesterol was measured by elimination/catalase using the direct method, and triglycerides were measured using the glycerol phosphate oxidase method (ADVIA de Siemens).

Metabolic syndrome (MetS) includes physiological indicators such as systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg, diastolic  $\geq 85$  mmHg or treatment with antihypertensive medication; impaired glucose (a fasting blood glucose level  $\geq 100$  mg/dL or treatment with antidiabetic drugs); elevated triglycerides ( $\geq 150$  mg/dL); low serum levels of high-density lipoprotein (HDL  $< 40$  mg/dL in men or  $< 50$  mg/dL in women) and abdominal obesity (WC  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women). The diagnosis of MetS was based on the presence of at least 3 of these 5 criteria, using the International Diabetes Federation consensus<sup>148</sup>.

### **8.2.6 Other Variables**

The following variables were considered as potential confounders: age, sex, education level (categories were based on the Spanish education system: primary school, secondary school, and higher education), civil status (single, married, and separated / divorced / widower), smoking (current, past, and never) and alcohol intake (never drinkers, former drinkers, moderate drinkers, and heavy drinkers).

### **8.2.7 Statistical Analysis**

Descriptive analyses of sociodemographic and lifestyle characteristics, anthropometric data and cardiometabolic disease by sex were carried out using common procedures.

#### **8.2.7.1 Estimation of the residual CUN-BAE (rCUN-BAE)**

The rCUN-BAE was estimated through the residual method<sup>296,297</sup>. In a linear model, we regressed the BMI and age as independent variables and the CUN-BAE index as the dependent variable. We then computed the rCUN-BAE: difference between observed CUN-BAE figures and those predicted by the model; by definition, residuals have zero correlation (are orthogonal) with the observed CUN-BAE. The residuals were calculated separately for men and women. Thus, the rCUN-BAE may contribute to the body fat estimator developed by Gomez-Ambrosi et al.<sup>78</sup> independently of the BMI and age elements.

Additionally, residual CUN-BAE values were estimated using WC and age (rCUN-BAE2) in order to ensure that associations between the percentage of total body fat and outcomes were independent of abdominal BF.

---

### 8.2.7.2 Statistical Model

We used multivariate logistic regression models to estimate associations of anthropometric measurements (CUN-BAE, BMI, and WC) with AHT, DM, and MetS. All analyses were *a priori* stratified by sex. The exposure variables were analysed both on the original scale, per 1-SD increment and as categorical variables using quartiles. Linear trend tests were performed.

Three different multivariate logistic models were fit separately for each of the three cardiometabolic conditions. For these, a crude model was fit separately for each of the three exposure measures, and multivariable models were adjusted for the potential confounders including level of education, civil status, alcohol consumption, smoking status and age for BMI and WC, but without age for CUN-BAE, in which age is already included in the calculation (base Model 1). Additionally, CUN-BAE was analysed within categories of BMI cut-offs.

In a second model, associations of rCUN-BAE together with BMI and age were introduced in combination with confounding variables of base Model 1. Furthermore, in a third model, the rCUN-BAE<sup>2</sup>, WC and age were considered as independent variables.

Results are reported as multivariable adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). All reported p-values are two-tailed with a statistical significance of  $p < 0.05$ . Additionally, the Akaike information criterion (AIC) was calculated to determine which model best fits the data. All analyses were carried out with the Stata/SE 14 software package (College Station, Texas, USA).



### 8.3 Results

General and anthropometric characteristics of the study population by sex are described in Table 14. The study population consisted of 12122 adult Spanish Caucasian participants, 5749 men (47.4%) and 6373 women. The mean age was 47.4 years (range: 18 to 96 years; SD 16.67). In this population 32.4% had ATH, 6.6% had DM and 23.1% had MetS. The BMI and WC mean values for men were higher than those among women. Inversely, CUN-BAE, indicative of adiposity, showed a lower mean of 27.4% fat in men compared to 37.4% in women.

Pearson correlations between anthropometric measures, except for residuals, were moderate to strong and varied according to anthropometric indicator and sex (Table 15).

Figure 17 shows the separate associations between anthropometric measures and cardiometabolic conditions (base Model 1). Standard CUN-BAE, BMI and WC were significantly positively associated with AHT, DM and MetS. The aOR per 1-SD increment of the cardiometabolic conditions were indicative of a strong association with CUN-BAE than with the other anthropometric measures. Statistically significant differences were observed by sex. The aOR per 1-SD increment of CUN-BAE were indicative of an association with ATH (aOR 1-SD = 2.38, 95%CI = 2.20 - 2.57 in men; aOR = 3.17, 95%CI = 2.89 - 3.48 in women), DM (aOR = 2.14, 95%CI = 1.89 - 2.42 in men; aOR = 2.90, 95%CI = 2.47 - 3.40 in women) and MetS (aOR = 4.75, 95%CI = 4.28 - 5.27 in men; aOR = 5.65, 95%CI = 5.01 - 6.37 in women).

**Table 14.- Baseline characteristics of the study population.**

	Men		Women	
	n (5749)	%	n (6373)	%
<b>Education Level</b>				
Primary school	1399	24.4	2113	33.3
Secondary school	2614	45.6	2460	38.7
University	1715	29.9	1779	28.0
<b>Civil Status</b>				
Single	1504	26.5	1538	24.5
Married	3910	68.9	3829	61.1
Separated / divorced / widower	258	4.6	904	14.4
<b>Smoking</b>				
Current	1670	29.2	1597	25.1
Past	1842	32.2	1222	19.2
Never	2216	38.7	3533	55.6
<b>Alcohol Intake</b>				
Never drinkers	1183	21.0	2991	47.9
Exdrinkers	297	5.3	328	5.3
Moderate drinkers	3686	65.3	2689	43.1
Heavy drinkers	480	8.5	234	3.8
Arterial hypertension	2243	39.3	1652	26.2
Diabetes	461	8.1	329	5.2
Metabolic syndrome	1561	27.7	1183	19.0
	<b>mean</b>	<b>SD</b>	<b>mean</b>	<b>SD</b>
Age	47.2	16.46	47.7	16.86
CUN-BAE (BF%)	27.4	6.23	37.4	7.32
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5	4.05	26.2	5.08
Waist circumference (cm)	96.8	11.86	85.6	13.38
rCUN-BAE for BMI + age	0.0	0.75	0.0	1.23
rCUN-BAE2 for WC + age	0.0	2.81	0.0	3.36

*BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator calculated using the Gómez-Ambrosi equation (body fat %) WC: Waist circumference (cm) rCUNBAE and rCUNBAE2: residual CUN-BAE and residual CUN-BAE2. Residuals were calculated with separate sex-specific linear regression models with age and BMI or WC as the independent variables and CUN-BAE as the dependent variable.*

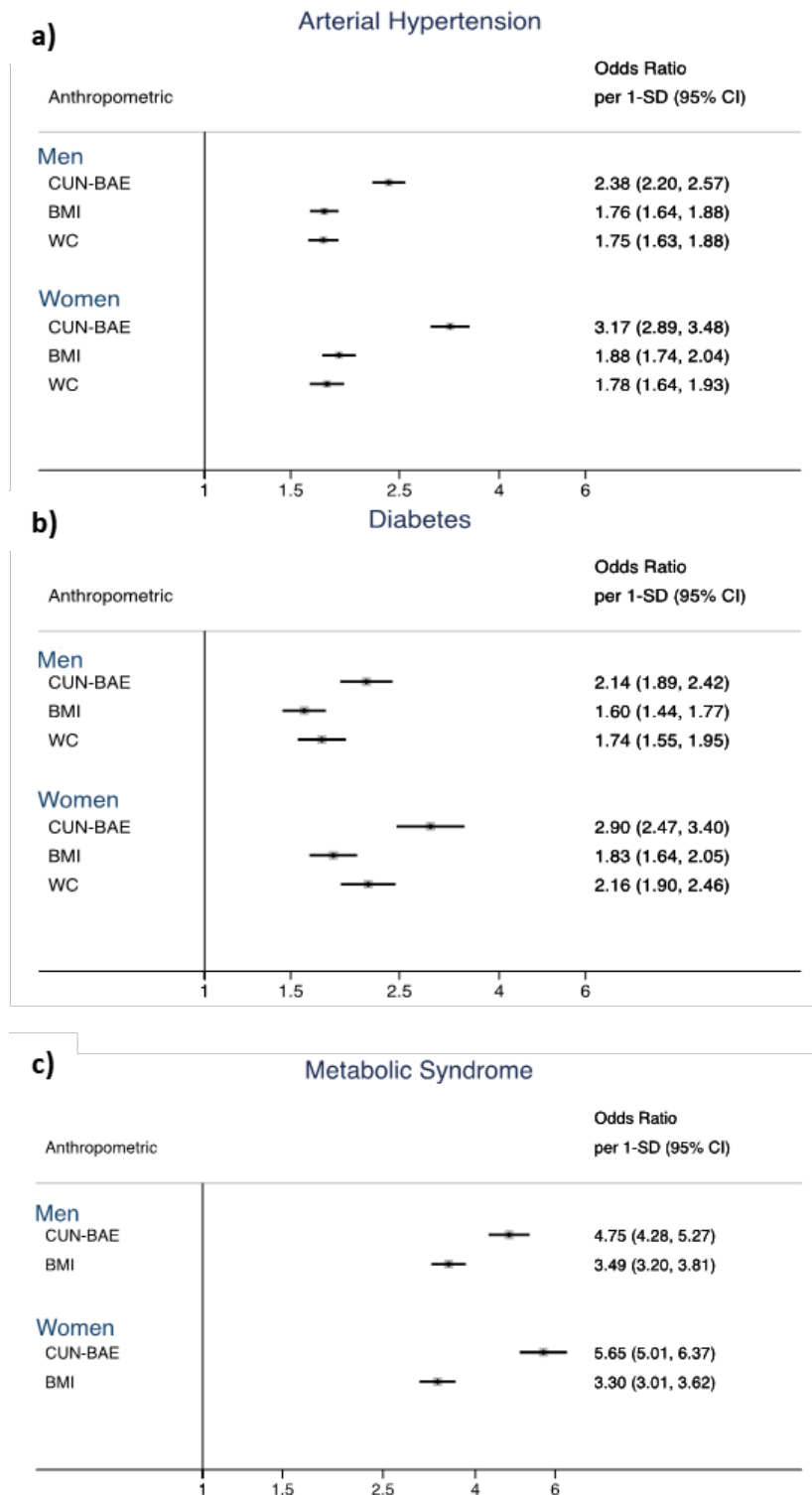
**Table 15.- Pearson correlation of anthropometric measures.**

	CUN-BAE	BMI	WC	rCUN-BAE	rCUN-BAE2	Age
<b>All</b>						
CUN-BAE	1					
BMI	0.67	1				
WC	0.39	0.82	1			
rCUN-BAE (for BMI + age)	0.60	-0.13	-0.39	1		
rCUN-BAE2 (for WC + age)	0.69	0.15	-0.34	0.86	1	
Age	0.49	0.33	0.40	0.02	0.01	1
<b>Men</b>						
CUN-BAE	1					
BMI	0.94	1				
WC	0.87	0.85	1			
rCUN-BAE (for BMI + age)	0.12	0.00	0.03	1		
rCUN-BAE2 (for WC + age)	0.45	0.50	0.00	0.22	1	
Age	0.55	0.26	0.42	0.00	0.00	1
<b>Women</b>						
CUN-BAE	1					
BMI	0.94	1				
WC	0.84	0.84	1			
rCUN-BAE (for BMI + age)	0.17	0.00	0.05	1		
rCUN-BAE2 (for WC + age)	0.46	0.50	0.00	0.28	1	
Age	0.64	0.38	0.46	0.00	0.00	1

*BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %); WC: Waist circumference (cm); rCUN-BAE: residual CUN-BAE.*

*Residuals were calculated with separate sex-specific linear regression models with age and BMI or WC as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables.*

**Figure 17.- Odds ratio for the association per 1-SD increment of standard anthropometric measure with cardiometabolic conditions.**



Legend: Figure 17a) Odds Ratio for the association of anthropometric measure with Arterial Hypertension. Figure 17b) Odd Ratio for the association of anthropometric measure with Diabetes. Figure 17c) Odd Ratio for the association of anthropometric measure with Metabolic Syndrome.

Odds Ratio (Model 1) is adjusted for age, education level, civil status, alcohol drinker and current smoker; age not into the CUN-BAE analyses, which already includes it.

Abbreviations: 1-SD: one standard deviation increment; BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); CUN-BAE: Clinica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %); WC: Waist circumference (cm).

Results for the original scale and categorical analyses are shown in Table 16 and Table 17. The highest categories of CUN-BAE, BMI and WC (q1 vs q4) were significantly associated with an increase in cardiometabolic conditions, showing similar associations by sex. All categories showed a significant linear trend.

Table 18 show the associations between rCUN-BAE and the outcomes. The rCUN-BAE, after being mutually adjusted for BMI and age (Model 2), was significantly associated with AHT (aOR = 1.14, 95%CI = 1.07-1.21) and MetS (OR = 1.48, 95%CI = 1.37-1.60). In contrast, rCUN-BAE was not associated with DM. Table 19 shows the results for rCUN-BAE2 accounting for WC and age (Model 3). The OR for rCUN-BAE2 was also indicative of significant association with AHT and MetS. In addition, rCUN-BAE2 was associated with DM.

**Table 16.- Odds ratio for the association of standard anthropometric measures with cardiometabolic conditions in men.**

	Measure	N	Men		aOR	95% CI	
			n	Prev			
<b>Arterial hypertension</b>							
CUNBAE	<i>continuous</i>				<b>1.15</b>	1.14	1.16
	q1 ( $\leq 23.31$ )	1422	157	11.0	1 (ref)		
	q2 (23.32 - 27.77)	1429	435	30.4	<b>2.80</b>	2.26	3.46
	q3 (27.78 - 31.68)	1429	741	51.9	<b>6.26</b>	5.06	7.73
	q4 ( $\geq 31.69$ )	1426	910	63.8	<b>9.81</b>	7.91	12.17
	p trend ^				<0.001		
BMI	<i>continuous</i>				<b>1.15</b>	1.13	1.17
	q1 ( $\leq 24.70$ )	1424	255	17.9	1 (ref)		
	q2 (24.71- 27.11)	1425	478	33.5	<b>1.77</b>	1.46	2.15
	q3 (27.12 - 29.86)	1432	675	47.1	<b>2.74</b>	2.26	3.31
	q4 ( $\geq 29.87$ )	1425	835	58.6	<b>4.45</b>	3.67	5.40
	p trend ^				<0.001		
Waist circumference	<i>continuous</i>				<b>1.05</b>	1.04	1.05
	q1 ( $\leq 88.70$ )	1427	203	14.2	1 (ref)		
	q2 (88.71 - 96.60)	1427	490	34.3	<b>2.07</b>	1.70	2.54
	q3 (96.61 - 104.45)	1432	689	48.1	<b>3.12</b>	2.55	3.81
	q4 ( $\geq 104.46$ )	1420	861	60.6	<b>4.73</b>	3.86	5.80
	p trend ^				<0.001		
<b>Diabetes</b>							
CUN-BAE	<i>continuous</i>				<b>1.13</b>	1.11	1.15
	q1 ( $\leq 23.31$ )	1412	23	1.6	1 (ref)		
	q2 (23.32 - 27.77)	1410	62	4.4	<b>2.07</b>	1.25	3.41
	q3 (27.78 - 31.68)	1421	137	9.6	<b>3.90</b>	2.43	6.26
	q4 ( $\geq 31.69$ )	1420	239	16.8	<b>7.18</b>	4.52	11.41
	p trend ^				<0.001		
BMI	<i>continuous</i>				<b>1.12</b>	1.09	1.15
	q1 ( $\leq 24.70$ )	1411	50	3.5	1 (ref)		
	q2 (24.71- 27.11)	1411	88	6.2	1.30	0.89	1.89
	q3 (27.12 - 29.86)	1423	119	8.4	<b>1.45</b>	1.01	2.08
	q4 ( $\geq 29.87$ )	1418	204	14.4	<b>2.81</b>	1.99	3.95
	p trend ^				<0.001		
Waist circumference	<i>continuous</i>				<b>1.05</b>	1.04	1.06
	q1 ( $\leq 88.70$ )	1422	30	2.1	1 (ref)		
	q2 (88.71 - 96.60)	1407	73	5.2	<b>2.07</b>	1.7	2.54
	q3 (96.61 - 104.45)	1417	125	8.8	<b>3.12</b>	2.55	3.81
	q4 ( $\geq 104.46$ )	1417	233	16.4	<b>4.73</b>	3.86	5.80
	p trend ^				<0.001		
<b>Metabolic Syndrome</b>							
CUN-BAE	<i>continuous</i>				<b>1.28</b>	1.26	1.31
	q1 ( $\leq 23.31$ )	1402	49	3.5	1 (ref)		
	q2 (23.32 - 27.77)	1408	203	14.4	<b>4.56</b>	3.25	6.40
	q3 (27.78 - 31.68)	1420	428	30.1	<b>11.49</b>	8.26	15.98
	q4 ( $\geq 31.69$ )	1413	881	62.4	<b>44.28</b>	31.81	61.62
	p trend ^				<0.001		
BMI	<i>continuous</i>				<b>1.36</b>	1.33	1.39
	q1 ( $\leq 24.70$ )	1404	72	5.1	1 (ref)		
	q2 (24.71- 27.11)	1405	204	14.5	<b>2.73</b>	2.04	3.65
	q3 (27.12 - 29.86)	1423	426	29.9	<b>6.29</b>	4.77	8.29
	q4 ( $\geq 29.87$ )	1411	859	60.9	<b>23.80</b>	18.1	31.29
	p trend ^				<0.001		

aOR (base Model 1) were adjusted for age, studies performed, civil status, alcohol drinker and current smoker; age not into the CUN-BAE analyses were not adjusted for age because age was already included in the CUN-BAE.

BMI: Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %); WC: Waist circumference (cm); ^ ptrend: p tendence lineal value; prev: prevalence.

**Table 17.- Odds ratio for the association of standard anthropometric measures with cardiometabolic conditions in women.**

	Measure	N	WOMEN			OR	95% CI	
			n	Prev				
<b>Arterial hypertension</b>								
CUN-BAE	<i>continuous</i>					<b>1.17</b>	<i>1.16</i>	<i>1.19</i>
	q1 ( $\leq 31.96$ )	1578	39	2.5	1 (ref)			
	q2 (31.97 - 37.39)	1585	193	12.2	<b>4.04</b>	2.82	5.78	
	q3 (37.40 - 42.59)	1582	528	33.4	<b>11.21</b>	7.92	15.85	
	q4 ( $\geq 42.60$ )	1571	892	56.8	<b>25</b>	17.65	35.42	
	p trend ^				<0.001			
BMI	<i>continuous</i>					<b>1.13</b>	<i>1.12</i>	<i>1.15</i>
	q1 ( $\leq 22.56$ )	1578	115	7.3	1 (ref)			
	q2 (22.57 - 25.34)	1583	255	16.1	1.27	0.97	1.66	
	q3 (25.35 - 29.03)	1587	483	30.4	<b>2.04</b>	1.58	2.64	
	q4 ( $\geq 29.04$ )	1568	799	51	<b>4.42</b>	3.42	5.71	
	p trend ^				<0.001			
Waist circumference	<i>continuous</i>					<b>1.04</b>	<i>1.04</i>	<i>1.05</i>
	q1 ( $\leq 75.25$ )	1583	90	5.7	1 (ref)			
	q2 (75.26 - 84.25)	1586	263	16.6	<b>1.59</b>	1.2	2.1	
	q3 (84.26 - 94.05)	1587	503	31.7	<b>2.31</b>	1.76	3.02	
	q4 ( $\geq 94.06$ )	1560	796	51	<b>4.54</b>	3.47	5.93	
	p trend ^				<0.001			
<b>Diabetes</b>								
CUN-BAE	<i>continuous</i>					<b>1.16</b>	<i>1.13</i>	<i>1.18</i>
	q1 ( $\leq 31.96$ )	1572	9	0.6	1 (ref)			
	q2 (31.97 - 37.39)	1574	19	1.2	<b>1.27</b>	0.55	2.92	
	q3 (37.40 - 42.59)	1566	66	4.2	<b>3.82</b>	1.84	7.92	
	q4 ( $\geq 42.60$ )	1563	235	15	<b>11.92</b>	5.86	24.22	
	p trend ^				<0.001			
BMI	<i>continuous</i>					<b>1.12</b>	<i>1.09</i>	<i>1.15</i>
	q1 ( $\leq 22.56$ )	1574	16	1	1 (ref)			
	q2 (22.57 - 25.34)	1568	31	2	1.28	0.65	2.5	
	q3 (25.35 - 29.03)	1570	79	5	<b>2.25</b>	1.22	4.16	
	q4 ( $\geq 29.04$ )	1563	203	13	<b>4.88</b>	2.7	8.82	
	p trend ^				<0.001			
Waist circumference	<i>continuous</i>					<b>1.06</b>	<i>1.05</i>	<i>1.07</i>
	q1 ( $\leq 75.25$ )	1578	10	0.6	1 (ref)			
	q2 (75.26 - 84.25)	1575	30	1.9	<b>1.52</b>	0.7	3.28	
	q3 (84.26 - 94.05)	1570	70	4.5	<b>2.42</b>	1.17	4.97	
	q4 ( $\geq 94.06$ )	1552	219	14.1	<b>6.63</b>	3.3	13.32	
	p trend ^				<0.001			
<b>Metabolic Syndrome</b>								
CUN-BAE	<i>continuous</i>					<b>1.27</b>	<i>1.25</i>	<i>1.29</i>
	q1 ( $\leq 31.96$ )	1562	11	0.7	1 (ref)			
	q2 (31.97 - 37.39)	1570	61	3.9	<b>5.03</b>	2.55	9.93	
	q3 (37.40 - 42.59)	1561	306	19.6	<b>28.26</b>	14.86	53.74	
	q4 ( $\geq 42.60$ )	1546	805	52.1	<b>115.09</b>	60.62	218.52	
	p trend ^				<0.001			
BMI	<i>continuous</i>					<b>1.27</b>	<i>1.24</i>	<i>1.29</i>
	q1 ( $\leq 22.56$ )	1562	23	1.5	1 (ref)			
	q2 (22.57 - 25.34)	1564	88	5.6	<b>2.97</b>	1.82	4.84	
	q3 (25.35 - 29.03)	1569	317	20.2	<b>9.89</b>	6.26	15.63	
	q4 ( $\geq 29.04$ )	1544	755	48.9	<b>33.82</b>	21.5	53.18	
	p trend ^				<0.001			

*aOR (base Model 1) were adjusted for age, studies performed, civil status, alcohol drinker and current smoker; age not into the CUN-BAE analyses were not adjusted for age because age was already included in the CUN-BAE.*

*BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %); WC: Waist circumference (cm); ^ ptrend: p tendence lineal value; prev: prevalence.*

**Table 18.- Odds ratio for the association of anthropometric measures, rCUN-BAE and BMI mutually adjusted, with cardiometabolic conditions using the residual method.**

Model 2	All						Men						Women					
	cOR	95% CI	aOR	95% CI			cOR	95% CI	aOR	95% CI			cOR	95% CI	aOR	95% CI		
<b>Arterial hypertension</b>																		
rCUN-BAE	<b>1.14</b>	1.07	1.21	<b>1.14</b>	1.07	1.21	<b>1.17</b>	1.05	1.30	<b>1.18</b>	1.06	1.32	<b>1.18</b>	1.09	1.28	<b>1.15</b>	1.06	1.26
BMI	<b>1.15</b>	1.14	1.16	<b>1.15</b>	1.14	1.16	<b>1.15</b>	1.13	1.17	<b>1.16</b>	1.14	1.18	<b>1.15</b>	1.13	1.17	<b>1.14</b>	1.13	1.17
Age	<b>1.08</b>	1.07	1.08	<b>1.08</b>	1.07	1.08	<b>1.06</b>	1.06	1.06	<b>1.06</b>	1.05	1.07	<b>1.10</b>	1.09	1.11	<b>1.10</b>	1.10	1.11
Sex W	<b>0.46</b>	0.41	0.50	<b>0.43</b>	0.39	0.48												
<b>Diabetes</b>																		
rCUN-BAE	1.05	0.95	1.16	1.05	0.94	1.16	0.98	0.82	1.18	0.98	0.81	1.17	1.11	0.98	1.27	1.10	0.96	1.26
BMI	<b>1.14</b>	1.11	1.17	<b>1.14</b>	1.11	1.17	<b>1.12</b>	1.08	1.16	<b>1.12</b>	1.08	1.16	<b>1.16</b>	1.12	1.21	<b>1.15</b>	1.11	1.20
Age	<b>1.07</b>	1.07	1.08	<b>1.07</b>	1.06	1.08	<b>1.07</b>	1.06	1.08	<b>1.06</b>	1.05	1.07	<b>1.08</b>	1.07	1.09	<b>1.07</b>	1.06	1.09
Sex W	<b>0.55</b>	0.47	0.64	<b>0.48</b>	0.40	0.59												
<b>Metabolic Syndrome</b>																		
rCUN-BAE	<b>1.47</b>	1.36	1.59	<b>1.48</b>	1.37	1.60	<b>1.46</b>	1.26	1.70	<b>1.47</b>	1.26	1.72	<b>1.55</b>	1.41	1.70	<b>1.56</b>	1.42	1.73
BMI	<b>1.35</b>	1.33	1.37	<b>1.35</b>	1.33	1.38	<b>1.39</b>	1.36	1.43	<b>1.40</b>	1.36	1.43	<b>1.34</b>	1.31	1.37	<b>1.34</b>	1.30	1.37
Age	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.04</b>	1.03	1.04	<b>1.04</b>	1.03	1.04	<b>1.07</b>	1.06	1.07	<b>1.07</b>	1.06	1.08
Sex W	<b>0.56</b>	0.50	0.62	<b>0.51</b>	0.45	0.57												

*cOR: (residual method) were adjusted for rCUN-BAE, waist circumference and age (continuous variables) and sex only in the model combining men and women (in all: 0 men, 1 women).*

*aOR (residual method) were adjusted for rCUN-BAE, waist circumference and age plus sex, educational level, civil status, alcohol drinker and current smoker. Abbreviations: BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>); CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %); rCUN-BAE: residual CUN-BAE. Residuals were calculated with separate sex-specific linear regression models with age and BMI as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variable*



**Tabla 19.- Odds ratio for the association of anthropometric measures, rCUN-BAE and WC mutually adjusted, with cardiometabolic conditions using the residual method.**

Model 3	All						Men				Women							
	cOR	95% CI	aOR	95% CI	cOR	95% CI	aOR	95% CI	cOR	95% CI	aOR	95% CI						
<b>Arterial Hypertension</b>																		
rCUN-BAE2	<b>1.09</b>	1.08	1.11	<b>1.09</b>	1.07	1.11	<b>1.09</b>	1.07	1.11	<b>1.09</b>	1.06	1.11	<b>1.11</b>	1.08	1.13	<b>1.11</b>	1.08	1.13
WC	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.05</b>	1.04	1.06	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.05</b>	1.04	1.05
Age	<b>1.07</b>	1.07	1.08	<b>1.07</b>	1.07	1.08	<b>1.05</b>	1.05	1.06	<b>1.05</b>	1.05	1.06	<b>1.10</b>	1.09	1.10	<b>1.10</b>	1.09	1.11
Sex	<b>0.67</b>	0.61	0.75	<b>0.63</b>	0.56	0.70												
<b>Diabetes</b>																		
rCUN-BAE2	<b>1.04</b>	1.01	1.06	<b>1.03</b>	1.00	1.06	<b>1.03</b>	0.99	1.07	1.03	0.99	1.07	<b>1.05</b>	1.01	1.09	<b>1.04</b>	1.00	1.08
WC	<b>1.06</b>	1.05	1.06	<b>1.06</b>	1.05	1.06	<b>1.05</b>	1.04	1.06	<b>1.05</b>	1.04	1.06	<b>1.06</b>	1.05	1.07	<b>1.06</b>	1.05	1.07
Age	<b>1.07</b>	1.06	1.07	<b>1.06</b>	1.05	1.07	<b>1.06</b>	1.05	1.07	<b>1.06</b>	1.05	1.07	<b>1.07</b>	1.06	1.08	<b>1.07</b>	1.05	1.08
Sex	0.92	0.78	1.08	<b>0.77</b>	0.63	0.94												
<b>Metabolic Syndrome</b>																		
rCUN-BAE2	<b>1.10</b>	1.08	1.12	<b>1.09</b>	1.07	1.11	<b>1.09</b>	1.06	1.12	<b>1.09</b>	1.06	1.12	<b>1.11</b>	1.09	1.14	<b>1.11</b>	1.08	1.13
WC	<b>1.13</b>	1.12	1.13	<b>1.13</b>	1.12	1.13	<b>1.14</b>	1.13	1.15	<b>1.14</b>	1.13	1.15	<b>1.12</b>	1.11	1.13	<b>1.12</b>	1.11	1.13
Age	<b>1.03</b>	1.03	1.03	<b>1.03</b>	1.02	1.03	<b>1.02</b>	1.01	1.02	<b>1.02</b>	1.01	1.02	<b>1.05</b>	1.04	1.05	<b>1.05</b>	1.04	1.06
Sex	<b>1.66</b>	1.48	1.85	<b>1.45</b>	1.28	1.65												

*cOR (residual method) were adjusted for rCUN-BAE, waist circumference and age (continuous variables) and sex only in the model combining men and women (in all: 0 men, 1 women).*

*aOR (residual method) were adjusted for rCUN-BAE, waist circumference and age plus sex, educational level, civil status, alcohol drinker and current smoker. Abbreviations: CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %); WC: Waist circumference (cm); rCUNBAE2: residual CUN-BAE2. Residuals were calculated with separate sex-specific linear regression models with age and WC as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables*

**Table 20.- Post-estimation Akaike information criterion (AIC).**

	Men	Women
<b>Arterial hypertension</b>		
CUN-BAE	6295.19	5208.05
BMI	6025.89	4575.70
WC	6061.02	4633.89
rCUN-BAE (for BMI + age)	6019.16	4577.29
rCUN-BAE2 (for WC + age)	6013.32	4575.11
<b>Diabetes</b>		
CUN-BAE	2736.49	1993.09
BMI	2592.34	1902.53
WC	2579.89	1879.17
rCUN-BAE (for BMI + age)	2594.27	1911.56
rCUN-BAE2 (for WC + age)	2579.62	1877.92
<b>Metabolic Syndrome</b>		
CUN-BAE	4879.86	4036.39
BMI	4900.97	4029.09
rCUN-BAE (for BMI + age)	4878.84	3955.19
rCUN-BAE2 (for WC + age)	4644.10	3806.55

*All models were adjusted for age, education level, civil status, alcohol drinker and current smoker; the standard CUN-BAE analyses were not adjusted for age because age was already increased in the CUN-BAE. Estimate of the odds ratio for the associated of anthropometric measures with cardiometabolic conditions, in agreement with continuous variable models.*

*Abbreviations: AIC: Akaike information criterion. BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) CUN-BAE: Clinica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator (body fat %) WC: Waist circumference (cm) rCUN-BAE: CUN-BAE residual were calculated with age and BMI as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables. rCUN-BAE2: CUN-BAE residual were calculated with age and WC as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables.*

A slightly better predictive fit according to AIC was obtained for models using rCUN-BAE2 (Table 20).

Table 21 shows the results of the CUN-BAE analyses within categories of BMI. In subjects with have a normal BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup>), CUN-BAE was strongly associated with cardiometabolic conditions, with an aOR per 1-SD increment of AHT of 6.73 (95%CI = 5.29 - 8.55), aOR per 1-SD increment of DM of 4.10 (95%CI = 2.43 - 6.94)

and aOR per 1-SD increment of MetS of 7.36 (95%CI = 4.86 - 11.16). Additionally, in overweight and obesity BMI categories, CUN-BAE was also significantly positively associated with cardiometabolic conditions.

**Table 21.- Odds ratio for the association of CUN-BAE with cardiometabolic conditions, within BMI categories.**

CUN-BAE	Categories of BMI					
	<25 kg/m <sup>2</sup>		25-30 kg/m <sup>2</sup>		≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	
	aOR	95% CI	aOR	95% CI	aOR	95% CI
<b>Arterial Hypertension</b>						
<b>All</b>						
continuous	<b>1.33</b>	1.29 1.38	<b>1.38</b>	1.34 1.43	<b>1.14</b>	1.10 1.17
1-SD	<b>6.73</b>	5.29 8.55	<b>8.14</b>	6.67 9.93	<b>2.30</b>	1.90 2.79
<b>Men</b>						
continuous	<b>1.26</b>	1.19 1.33	<b>1.33</b>	1.28 1.38	<b>1.10</b>	1.06 1.14
1-SD	<b>4.19</b>	3.03 5.80	<b>5.84</b>	4.63 7.37	<b>1.80</b>	1.41 2.31
<b>Women</b>						
continuous	<b>1.41</b>	1.33 1.48	<b>1.49</b>	1.41 1.57	<b>1.17</b>	1.12 1.22
1-SD	<b>12.09</b>	8.29 17.63	<b>18.36</b>	12.37 27.24	<b>3.09</b>	2.27 4.21
<b>Diabetes Mellitus</b>						
<b>All</b>						
continuous	<b>1.24</b>	1.14 1.34	<b>1.38</b>	1.30 1.46	<b>1.16</b>	1.12 1.20
1-SD	<b>4.10</b>	2.43 6.94	<b>8.03</b>	5.44 11.85	<b>2.74</b>	2.17 3.45
<b>Men</b>						
continuous	<b>1.24</b>	1.12 1.39	<b>1.37</b>	1.27 1.47	<b>1.17</b>	1.11 1.22
1-SD	<b>3.89</b>	1.98 7.67	<b>7.05</b>	4.48 11.11	<b>2.61</b>	1.93 3.53
<b>Women</b>						
continuous	<b>1.23</b>	1.09 1.39	<b>1.38</b>	1.24 1.54	<b>1.16</b>	1.10 1.22
1-SD	<b>4.52</b>	1.86 10.96	<b>10.84</b>	4.91 23.93	<b>2.97</b>	2.04 4.30
<b>Metabolic Syndrome</b>						
<b>All</b>						
continuous	<b>1.35</b>	1.27 1.44	<b>1.38</b>	1.33 1.43	<b>1.18</b>	1.15 1.22
1-SD	<b>7.36</b>	4.86 11.16	<b>7.90</b>	6.29 9.92	<b>3.04</b>	2.49 3.72
<b>Men</b>						
continuous	<b>1.23</b>	1.13 1.35	<b>1.33</b>	1.28 1.39	<b>1.17</b>	1.12 1.23
1-SD	<b>3.71</b>	2.14 6.43	<b>6.02</b>	4.59 7.89	<b>2.70</b>	2.07 3.54
<b>Women</b>						
continuous	<b>1.46</b>	1.33 1.60	<b>1.46</b>	1.37 1.55	<b>1.19</b>	1.14 1.24
1-SD	<b>16.06</b>	8.24 31.29	<b>15.73</b>	10.18 24.30	<b>3.55</b>	2.61 4.83

aOR: Odds ratio (standard multivariable method, Model 1) were adjusted for education level, civil status, alcohol drinker, current smoker and sex.

Abbreviation: 1-SD: one standard deviation increment BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) %BF: percentage of body fat CUN-BAE: Clinica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator, Gómez-Ambrosi equation (body fat %).

---

## 8.4 Discussion

In this representative cross-sectional sample of Spanish adults, we found that CUN-BAE was significantly positively associated with cardiovascular conditions independently of its components (BMI, age and sex). To date, this is the first study to evaluate the net effects of the body fatness estimator CUN-BAE.

The CUN-BAE equation takes into account age, sex and BMI <sup>242</sup>. These classic variables are well established to be consistent cardiometabolic risk factors. In the current study, the residual rCUN-BAE values, together adjusted for BMI, age and sex, were associated with AHT and MetS. Therefore, constant values of the CUN-BAE equation add information, independently of its design components. The rCUN-BAE provided similar estimates in men and women. Both the BMI and rCUN-BAE models had similar adjusted estimates using AIC. However, rCUN-BAE did not have a statistically significant relationship with DM. Most likely, the sum of the elements age, sex and BMI explains the association between CUN-BAE and DM. However, rCUN-BAE<sup>2</sup> was associated with all cardiometabolic conditions examined, including a positive association with DM. Thus, the AIC model values were similar but a little higher in the adjusted models using rCUN-BAE<sup>2</sup> than in those using rCUN-BAE, BMI and WC. Other authors observed that CUN-BAE had a strong correlation with metabolic markers such as glucose, HOMA and leptin <sup>78,147,243,244</sup>. Therefore, rCUN-BAE may capture the consequences of excess adiposity, at least AHT and MetS, that are not justified by BMI, sex and age.

In this study, the CUN-BAE equation by Gomez-Ambrosi et al <sup>78</sup> showed a stronger significant association with the cardiometabolic conditions examined than BMI or WC. Similarly, previous studies have shown that CUN-BAE could be a useful index

for cardiovascular conditions<sup>78,244,261,293</sup>. In this line with this, CUN-BAE has been shown to better correlate with BF% than BMI<sup>237,242,243</sup>. Furthermore, we should highlight that body fat is an active endocrine organ that affects the inflammatory state and circulating hormone levels, such as leptin, as well as insulin resistance and levels of triglycerides, cholesterol and oestrogens. Excess adiposity stimulates the inflammatory response of the body, potentially contributing to the creation of an environment that encourages changes associated with these metabolic conditions<sup>3,115</sup>.

The CUN-BAE equation was developed according to the Bod-Pod method to design a better predictor for body fatness. The author's objective in designing the CUN-BAE equation was to develop a better predictor of metabolic health factors and identify a phenotype of metabolically unhealthy individuals<sup>242</sup>. The individuals who have a normal BMI but are metabolically unhealthy could be an interesting risk group to identify. In this study, among the individuals identified as non-overweight or non-obese according to BMI cut-off points, increasing CUN-BAE was significantly associated with all cardiometabolic conditions, and this association was stronger in women than in men. In the NHANES study using DXA, CUN-BAE was the best predictor of BF% among the BMI-built equations. Therefore, CUN-BAE has come to be special consideration as estimate of BF in non-Hispanic whites and in females<sup>237</sup>.

One of the strengths of this study is the representativeness of the sample of the adult population of Spain. In addition, anthropometric data and blood pressure were acquired for all study participants. In this regard, the ENRICA study has the highest response rate (51%) as evaluated by the European Health Examination Survey<sup>298</sup>.

Methodologically, we used the residual method to assess the additional contribution of a composite index apart from its components<sup>297,299–301</sup>. The estimation of

---

residuals is commonly used to study nutrients adjusted by total caloric intake<sup>297,302</sup>, and now this method is beginning to be more commonly used to examine abdominal vs overall obesity, too<sup>16,189,296,302</sup>. However, the ENRICA study is a cross-sectional study, and the results should be interpreted cautiously due to limitations related to the establishment of the direction of the causal relationship between variables. Further, there could be bias due to confounding variables associated with cardiometabolic condition such as physical activity levels or their diet. Such a bias could be inflated by the high proportion of overweight or obese in this study if these individuals differed significantly in their activity or dietary behaviour from the source population. However, other national surveys also show that more than half of the adult Spanish population are overweight or obese. Another possible limitation of this study is that the sample included only Caucasian people; therefore, these results may not be applicable to other ethnicities. An inherent limitation of the body fatness estimator CUN-BAE is that the equation was developed using a sample acquired for other purposes, and that most of the individuals included in the study performed a low level of physical activity. Nevertheless, CUN-BAE presented a high correlation with BF measured by DXA in other studies.

## **8.5 Conclusions**

The CUN-BAE index for body fatness was associated with cardiometabolic conditions in adults independent of BMI or WC. CUN-BAE may help to identify individuals with cardiometabolic conditions beyond BMI, but this needs to be confirmed in prospective settings.

## CAPÍTULO 9

---

*Medidas corporales, índice de masa corporal y CUN-BAE, y su relación con el riesgo de cáncer colorrectal. Proyecto MCC-Spain*





*“Ningún mar en calma hizo experto a un marinero”*,  
Enrique Bunbury

## ***9. Medidas corporales, índice de masa corporal y CUN-BAE, y su relación con el riesgo de cáncer colorrectal. Proyecto MCC-Spain.***

### **9.1 Introducción**

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más común en el mundo, estimándose en cerca de 1.4 millones los nuevos casos ocurridos en 2012 (el 10% de todos los cánceres incidentes) <sup>170</sup>. La supervivencia a los 5 años, estandarizada por edad, oscila entre el 60-69% en España y países de su entorno, además son pocos los países que se encuentran por debajo del 50% <sup>172</sup>. Por esta razón la mortalidad es menor que la incidencia y se estima en 700000 las muertes debidas a este tumor en 2012 <sup>170</sup>. Existen substanciales variaciones geográficas en la incidencia, supervivencia y mortalidad por este tumor a nivel mundial, siendo la región europea de la OMS la que presenta tasas más elevadas en incidencia y mortalidad <sup>170</sup>. Globalmente, el CCR se ha incrementado de manera mantenida en el mundo desde los años 60 <sup>303,304</sup> debido a las transiciones económicas y su relación con los estilos de vida, tales como la dieta, la actividad física y la obesidad <sup>305</sup>. De hecho, el CCR sigue un modelo multifactorial y multietápico en el que diferentes factores genéticos y ambientales están involucrados en cada etapa del proceso <sup>306</sup>.

Hay una evidencia convincente de que el exceso GC y la abdominal son factores causales del CCR <sup>177</sup>. La GC estimula la respuesta inflamatoria y puede contribuir a la iniciación y progresión de determinados cánceres, entre ellos el CCR; afecta también a los niveles de diversas hormonas que facilitan la carcinogénesis y dificultan la apoptosis

---

<sup>180,307</sup>. Sin embargo, mientras el nivel de evidencia de la asociación de la GC con el CCR es fuerte en el caso de los hombres, es solo sugestivo en el caso de las mujeres <sup>179,180</sup>. Calcular la GC de manera directa y precisa es caro y difícil por lo que, la herramienta más usada para evaluarla es el IMC; pudiendo ser ésta una de las causas del diferente nivel de evidencia observado entre hombres y mujeres. El IMC muestra una buena correlación con el %GC, pero no siempre aporta una medida precisa de la GC pues la adiposidad está influida por el sexo, la edad y la raza <sup>193,261</sup>. Este error de clasificación puede tener consecuencias a la hora de establecer el riesgo de enfermedad asociado a la GC, ya que individuos clasificados como normopeso con el IMC, pueden tener un elevado %GC que incrementa el riesgo de enfermedad <sup>202,261</sup>.

Se han propuesto diferentes estimadores como alternativas al IMC para valorar la adiposidad, como por ejemplo el CUN-BAE <sup>78,308</sup>, estimadores que teniendo en cuenta el IMC, el sexo y la edad, pueden dar una mejor idea del %GC y su relación con la enfermedad. El CUN-BAE es un estimador de GC basado en el IMC, la edad y el sexo en caucásicos que, ha demostrado una mejor correlación con la GC, medida mediante técnicas directas, que el IMC y el PA, así como se propone como mejor predictor de enfermedad y factores de riesgo cardiovascular <sup>244,309</sup>.

Además, es sabido como según la localización del CCR varía el nivel de evidencia y/o la fuerza de la asociación entre la GC y este tumor, fundamentalmente entre la localización en recto o colon, pero también entre colon derecho y colon izquierdo <sup>179</sup>.

Por todo ello, el presente estudio tiene como objetivo comparar la relación del CCR con el IMC y el CUN-BAE según sexo y localización del tumor.

## 9.2 Material y métodos

El MCC-Spain es un estudio multicaso-control de base poblacional. Su objetivo general es avanzar en el conocimiento de los factores genéticos y ambientales asociados a cinco de los cánceres más comunes en España: colorrectal, mama, estómago/esófago, próstata y leucemia linfocítica crónica <sup>251</sup>. Se reclutaron 2140 casos confirmados histológicamente de CCR (ICD10: C18; D01.0; C19; C20; D01.1; D01.2) sin antecedentes previos de CCR y diagnosticados entre septiembre de 2008 y diciembre de 2013 en 23 hospitales de 10 provincias españolas (Barcelona, Madrid, Navarra, Guipúzcoa, León, Asturias, Huelva, Cantabria, Valencia and Girona). El CCR fue clasificado según su localización en cáncer de colon (CC) y cáncer de recto (CR); a su vez el CC fue subclasificado en dos categorías: colon proximal o derecho (CC-drch: incluyendo ciego, colon ascendente y transversal y las flexuras hepática y esplénica) y colon distal o izquierdo (CC-izq: incluyendo colon descendente y sigmoide). Se incluyeron 3950 controles poblacionales apareados por frecuencias con los casos por sexo, edad y región geográfica durante el periodo de reclutamiento.

Para este estudio se seleccionaron los casos y controles caucásicos de los que se tenía información del IMC, por lo que el número de casos y controles fue respectivamente de 1711 y 3452.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de todas las instituciones participantes y fue llevado a cabo de acuerdo con las exigencias éticas de la Declaración de Helsinki y la regulación sobre privacidad de los datos personales (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de naturaleza personal, LOPD).

Un cuestionario epidemiológico, estructurado y computerizado fue administrado

---

por personal entrenado mediante entrevista personal, se recogió información socio-demográfica, de estilos de vida, antecedentes médicos personales y familiares entre otros. La dieta fue valorada con un cuestionario semicuantitativo de frecuencias con 154-items que fue modificado de una versión previamente validada en España para incluir productos regionales <sup>310</sup>.

El IMC fue calculado como el cociente entre el peso en kilogramos y la altura en metros al cuadrado mediante la información autoreportada por los participantes y referida a un año antes de la encuesta. Según el IMC los participantes fueron clasificados como: Referencia (ref.): 18.5 - 23.49 kg/m<sup>2</sup>; Criterio I: 23.5-28.49 kg/m<sup>2</sup>; Criterio II: 28.5-33.49 kg/m<sup>2</sup> y Criterio III: >34.49 kg/m<sup>2</sup>.

El %GC, estimado según el CUN-BAE, fue calculado utilizando la ecuación propuesta por Gómez-Ambrosi et al. <sup>78</sup> :

$$\%GC = -44.988 + (0.503 \times \text{edad}) + (10.689 \times \text{sexo}) + (3.172 \times \text{IMC}) - (0.026 \times \text{IMC}^2) + (0.181 \times \text{IMC} \times \text{sexo}) - (0.02 \times \text{IMC} \times \text{edad}) - (0.005 \times \text{IMC}^2 \times \text{sexo}) + (0.00021 \times \text{IMC}^2 \times \text{edad})$$

donde la edad es medida en años cumplidos y el sexo codificado como 0 para los hombres y 1 para las mujeres. El CUN-BAE fue calculado con la información autoreportada del IMC un año antes de la entrevista. Según el CUN-BAE los participantes fueron clasificados como: Referencia (ref): Hombres:<25.0%; Mujeres: <35.0%; Criterio I: Hombres:25.0%-29.9%; Mujeres:35.0%-39.9%; Criterio II: Hombres:30.0%-34.9%; Mujeres:40.0%-44.9% y Criterio III: Hombres:≥40.0%; Mujeres: ≥45.0%.

Se calcularon los riesgos de padecer CCR, globalmente, para cada sexo y localización, mediante modelos mixtos de regresión logística no condicional. Para el

cálculo de los riesgos brutos (ORc) se ajustó por edad, nivel de estudios, y la provincia como variable de efectos aleatorios. Se ajustaron los riesgos (ORa) además de por las variables incluidas en el modelo ORc por las siguientes: antecedentes familiares de primer grado de CCR (si/no); consumo de alcohol (no consumo o moderado / más que moderado); actividad física (ninguna, moderada, alta); consumo de carnes rojas y procesadas y vegetales (en gr/día).

Adicionalmente, para analizar la posible no linealidad entre las medidas antropométricas (IMC y CUN-BAE) y su relación con el CCR se utilizaron splines cúbicos restringidos empleando el modelo de tres nudos de Harrell en combinación con una prueba de tipo Wald para evaluar la hipótesis de linealidad <sup>311</sup>.

El análisis de datos se realizó con el paquete Stata/SE 14.

### **9.3 Resultados**

La Tabla 22 describe las características de la población de estudio con 1820 controles y 1114 casos de CCR hombres y 1632 controles y 597 casos de CCR mujeres. Se muestra como los casos de CCR en comparación con los controles, en los hombres, tienen más edad (67.3 vs 66.2 años), menos estudios (66% primaria o menos vs 50%) y más antecedentes de CCR en familiares de primer grado (15.9% vs 8.6%). En las mujeres, los casos tienen más edad (65.3 vs 59.5 años), menos estudios (69% primaria o menos vs 47%) y más antecedentes de CCR en familiares de primer grado (14.5% vs 9.1%).

La Tabla 23 muestra la distribución de las categorías de GC según sexo y localización. Donde del total de casos de CCR, observamos que 1025 son CC (472 CC-drch y 553 CC-iqz) y 666 son casos CR.

Tabla 22.- Características principales de los casos y controles de la población a estudio según sexo.

	Controles		Casos		Recto		Colon	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>HOMBRES</b>								
<b>Edad*</b>	66.2	9.4	67.3	10.2	66.9	9.9	67.6	10.3
<b>Nivel educativo</b>								
Menos de primaria	299	16.4	317	28.5	129	28.5	187	29.0
Primaria	605	33.3	417	37.4	168	37.2	239	37.1
Secundaria	510	28.0	255	22.9	110	24.3	140	21.7
Universidad	406	22.3	125	11.2	45	10.0	79	12.2
<b>AF. de primer grado</b>								
No	1664	91.4	937	84.1	373	82.5	548	85
Si	156	8.6	177	15.9	79	17.5	97	15
<b>Consumo de alcohol</b>								
No o moderado	612	37.5	289	29.6	112	28.4	172	30.3
Más que moderado	1018	62.5	688	70.4	282	71.6	396	69.7
<b>Actividad física</b>								
Sedentario	680	37.4	482	43.3	191	42.3	284	44.0
Moderada	396	21.8	209	18.8	71	15.7	133	20.6
Alta	744	40.9	423	38.0	190	42.0	228	35.4
<b>Carnes rojas y/o procesadas (gr/día)*</b>	72.6	41.8	85	52.4	89.4	57.3	81.9	48.7
<b>Consumo de vegetales (gr/día)*</b>	179.7	123.8	166.6	109.2	153	98.4	176.3	113.9
<b>MUJERES</b>								
<b>Edad*</b>	59.5	12.4	65.3	11.6	64.6	11.7	65.8	11.4
<b>Nivel educativo</b>								
Menos de primaria	271	16.6	185	31.0	71	33.2	114	29.9
Primaria	508	31.1	230	38.5	82	38.3	148	38.9
Secundaria	498	30.5	115	19.3	39	18.2	75	19.7
Universidad	355	21.8	67	11.2	22	10.3	44	11.5
<b>AF de primer grado</b>								
No	1483	90.9	493	82.6	183	85.5	309	81.1
Si	149	9.1	104	17.4	31	14.5	72	18.9
<b>Consumo de alcohol</b>								
No o moderado	1248	86.3	448	86.2	170	89	276	84.4
Más que moderado	198	13.7	72	13.9	21	11	51	15.6
<b>Actividad física</b>								
Sedentario	636	39.0	269	45.1	93	43.5	175	45.9
Moderada	489	30.0	154	25.8	54	25.2	100	26.3
Alta	507	31.1	174	29.2	67	31.3	106	27.8
<b>Carnes rojas y/o procesadas (gr/día)*</b>	52	33.4	52.9	30.2	53.9	31.0	52.4	29.8
<b>Consumo de vegetales (gr/día)*</b>	199.6	119.5	186.1	115.3	183	100.7	188.6	123.3

Leyenda: AF=Antecedentes familiares. \* Media y Desviación Estándar

**Tabla 23.- Distribución según categorías de IMC y CUN-BAE según sexo y localización.**

	Controles		Casos		Casos Recto		Casos Colon		Casos CC-drch		Casos CC-izq	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>HOMBRES</b>												
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>												
18.5 - 23.5	237	13.0	135	12.1	65	14.4	67	10.4	26	9.4	41	11.2
23.5 - 28.4	973	53.5	537	48.3	232	51.3	299	46.4	134	48.4	165	45.0
28.5 - 33.4	490	26.9	337	30.3	121	26.8	209	32.5	93	33.6	116	31.6
≥ 33.5	120	6.6	104	9.3	34	7.5	69	10.7	24	8.7	45	12.3
<b>CUN-BAE (%)</b>												
< 25	269	14.8	148	13.3	82	18.1	64	9.9	27	9.7	37	14.8
25 - 29.9	746	41.0	407	36.6	167	37.0	233	36.2	98	35.4	135	41.0
30 - 34.9	592	32.5	389	34.9	148	32.7	236	36.7	115	41.5	121	32.5
≥ 35	213	11.7	169	15.2	55	12.2	111	17.2	37	13.4	74	11.7
<b>MUJERES</b>												
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>												
18.5 - 23.5	577	35.4	147	24.6	60	28.0	86	22.6	45	23.1	41	22.0
23.5 - 28.4	646	39.6	254	42.5	93	43.5	160	42.0	75	38.5	85	45.7
28.5 - 33.4	288	17.6	133	22.3	43	20.1	90	23.6	47	24.1	43	23.1
≥ 33.5	121	7.4	63	10.6	18	8.4	45	11.8	28	14.4	17	9.1
<b>CUN-BAE (%)</b>												
< 35	492	30.2	111	18.6	40	18.7	70	18.4	34	17.4	36	19.4
35 - 39.9	486	29.8	165	27.6	64	29.9	100	26.2	47	24.1	53	28.5
40 - 44.9	404	24.7	189	31.7	70	32.7	119	31.2	63	32.3	56	30.1
≥ 45.0	250	15.3	132	22.1	40	18.7	92	24.2	51	26.2	41	22

IMC: Índice de masa corporal; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra – Body Adiposity Estimator(% de grasa corporal); CC: cáncer de colon

---

Con relación al IMC, en la Tabla 24 se puede observar como el IMC es mayor en los casos que en los controles tanto en hombres ( $27.8 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$  vs  $27.4 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ ) como en mujeres ( $27.0 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$  vs  $25.9 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$ ). El %GC estimado según el CUN-BAE presenta también diferencias entre los casos y los controles tanto en hombres ( $30.1\% \pm 5.0\%$  vs  $29.6\% \pm 4.7\%$ ) como en mujeres ( $40.6\% \pm 6.0\%$  vs  $38.5\% \pm 6.2\%$ ).

Según las diferentes categorías establecidas, en función del IMC, tanto en hombres como en mujeres, los casos de cáncer presentaban menores porcentajes que los controles en la categoría con valores más bajos de IMC (12% vs 13% en el caso de los hombres y 25% vs 35% en el caso de las mujeres); y en sentido contrario los casos presentaban porcentajes más elevados que los controles en la categoría con valores más altos de IMC (9% vs 7% en el caso de los hombres y 11% vs 7% en el caso de las mujeres). Esto mismo se ha observado con el %GC estimado mediante el CUN-BAE, los casos presentaban menores porcentajes que los controles en la categoría con valores más bajos (13% vs 14% en el caso de los hombres y 19% vs 30% en el caso de las mujeres). En sentido contrario los casos presentaban porcentajes más elevados que los controles en la categoría con valores más altos (15% vs 12% en el caso de los hombres y 22% vs 15%) (Tabla 23).

En la Tabla 24 se puede observar como los riesgos estimados de padecer CCR fueron similares para el IMC y el CUN-BAE, tratados como variables continuas, para todas las localizaciones y en hombres y mujeres. Destacar como por cada  $\text{kg/m}^2$  de aumento del IMC o por cada un 1% de aumento del %GC, estimado mediante el CUN-BAE, se incrementó el riesgo de CCR en un 2%, tanto en hombres como en mujeres. Ni el IMC ni el %GC, estimado mediante el CUN-BAE, se asociaron con el CR, ni en hombres ni mujeres, pero ambos se asociaron de manera estadísticamente significativa con el CC en ambos sexos. Los riesgos estimados por cada  $\text{kg/m}^2$  de aumento del IMC o



por cada un 1% de aumento del %GC fueron muy similares, entre el 3 y el 4%, con intervalos de confianza superponibles.

**Tabla 24.- Relación entre el IMC y el CUN-BAE, como variables cuantitativas, y el CCR según sexo y localización.**

Localización	Sexo	Variable	Controles		Casos		ORa		
			M	DE	M	DE	OR	IC 95%	
<b>Global</b>	Hombres	IMC	27.4	3.9	27.8	4.2	1.02	1.00	1.04
		CUN-BAE	29.6	4.7	30.1	5.0	1.02	1.00	1.04
	Mujeres	IMC	25.9	4.9	27	5.1	1.02	0.99	1.04
		CUN-BAE	38.5	6.2	40.6	6.0	1.01	0.99	1.04
<b>Recto</b>	Hombres	IMC	27.4	3.9	27.3	4.1	0.99	0.97	1.03
		CUN-BAE	29.6	4.7	29.5	5.0	0.99	0.97	1.02
	Mujeres	IMC	25.9	4.9	26.6	5.0	0.99	0.96	1.03
		CUN-BAE	38.5	6.2	40	6.0	0.99	0.96	1.03
<b>Colon</b>	Hombres	IMC	27.4	3.9	28.1	4.1	<b>1.04</b>	1.01	1.06
		CUN-BAE	29.6	4.7	30.6	4.9	<b>1.03</b>	1.01	1.06
	Mujeres	IMC	25.9	4.9	27.3	5.2	<b>1.03</b>	1.01	1.06
		CUN-BAE	38.5	6.2	40.9	6.0	<b>1.03</b>	1.00	1.06
<b>Colon Drch</b>	Hombres	IMC	27.4	3.9	28	3.8	1.02	0.99	1.06
		CUN-BAE	29.6	4.7	30.4	4.6	1.02	0.99	1.05
	Mujeres	IMC	25.9	4.9	24.5	5.5	<b>1.04</b>	1.00	1.08
		CUN-BAE	38.5	6.2	41.2	6.3	<b>1.04</b>	1.00	1.07
<b>Colon Izq</b>	Hombres	IMC	27.4	3.9	28.3	4.4	<b>1.05</b>	1.02	1.08
		CUN-BAE	29.6	4.7	30.7	5.1	<b>1.04</b>	1.01	1.07
	Mujeres	IMC	25.9	4.9	27.1	4.9	1.03	1.00	1.07
		CUN-BAE	38.5	6.2	40.6	5.7	1.03	1.00	1.06

*Leyenda: ORa = Odds ratio ajustado por edad, nivel educativo, antecedentes familiares de primer grado, consumo de alcohol, actividad física, consumo de carnes rojas y procesadas y vegetales y provincia como variable de efectos aleatorios. Colon D = colon derecho. Colon I = Colon izquierdo.*

Con relación a la posible no linealidad de la asociación entre el IMC y el %GC estimado con el CUN-BAE y el cáncer de colon, encontramos una tendencia lineal, p no-lineal > 0.46 tanto en hombres como en mujeres. Si bien, en la Figura 18 y Figura 19 se observa una diferente consistencia en dicha tendencia entre el IMC y el CUN-BAE.

Figura 18.- Splines cúbicos de la distribución del riesgo de cáncer de colon según el IMC y el %GC estimado con el CUN-BAE en hombres.

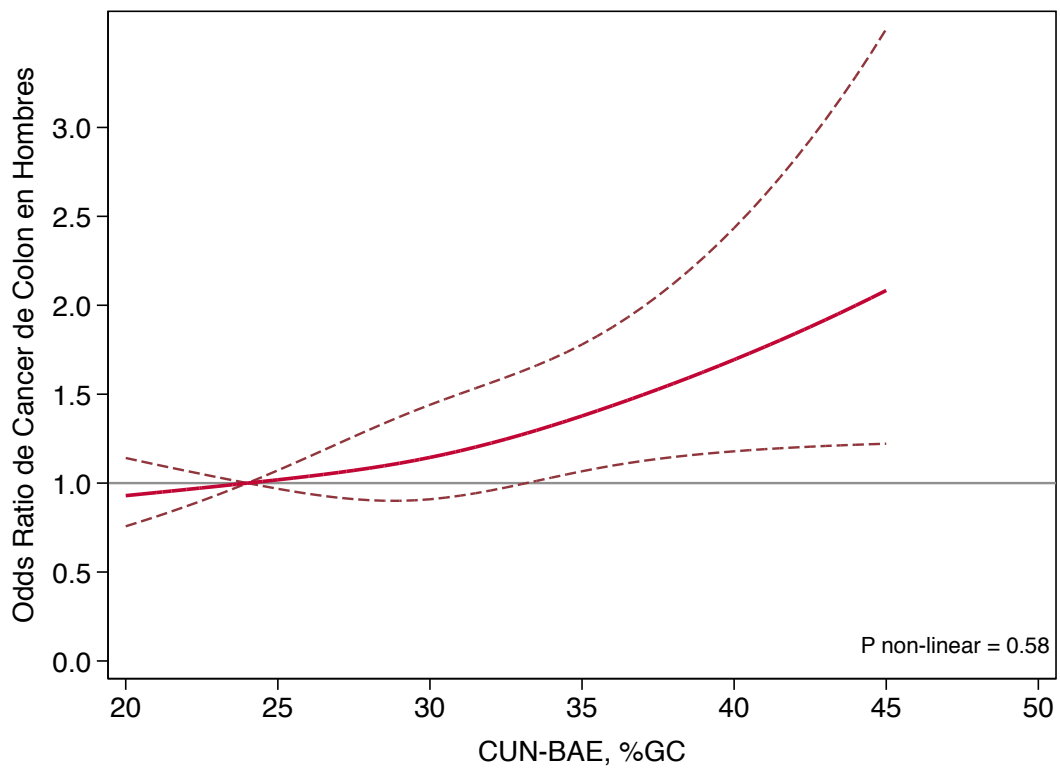
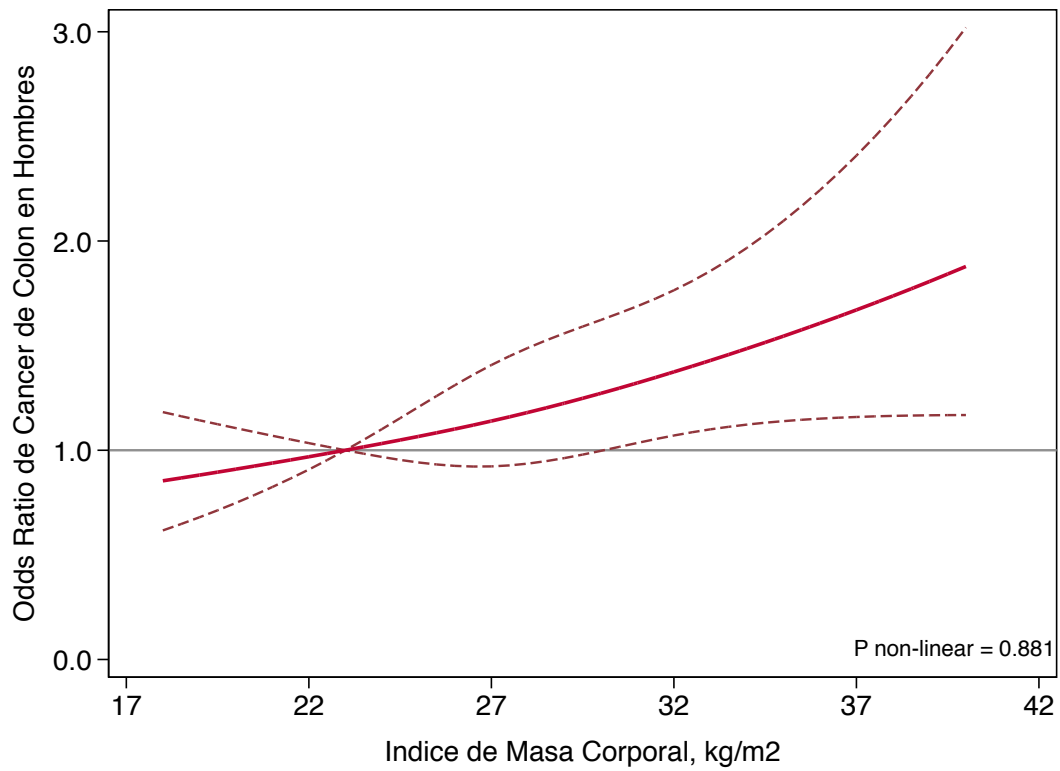
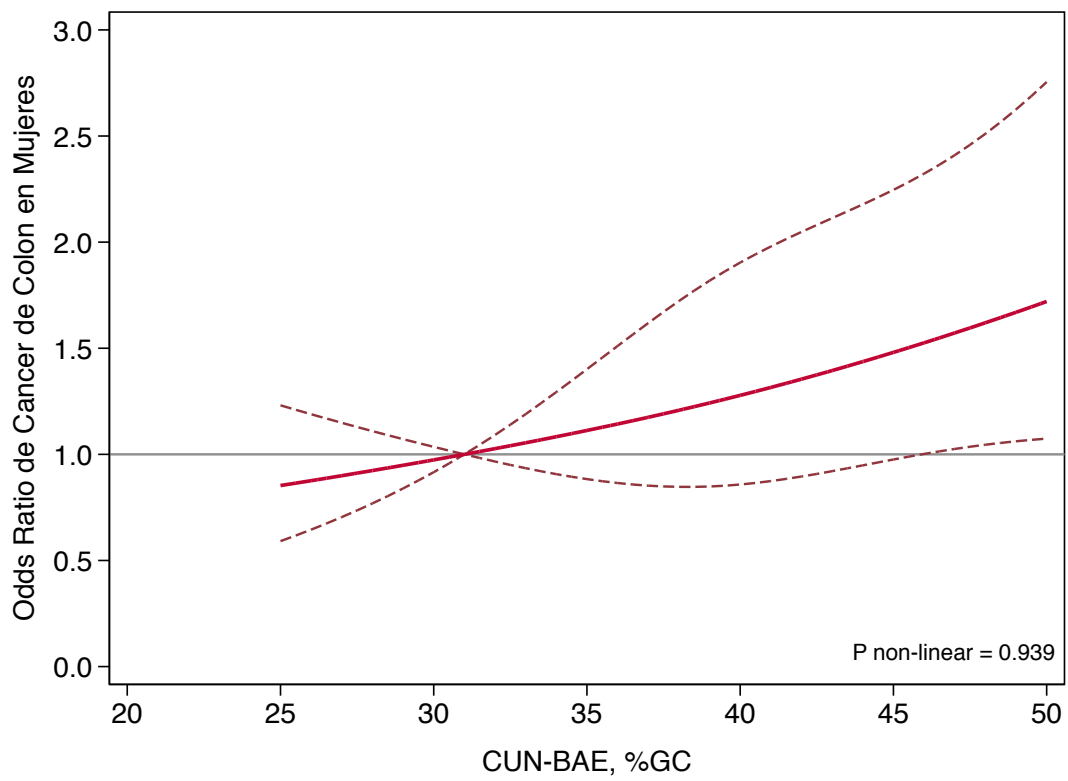
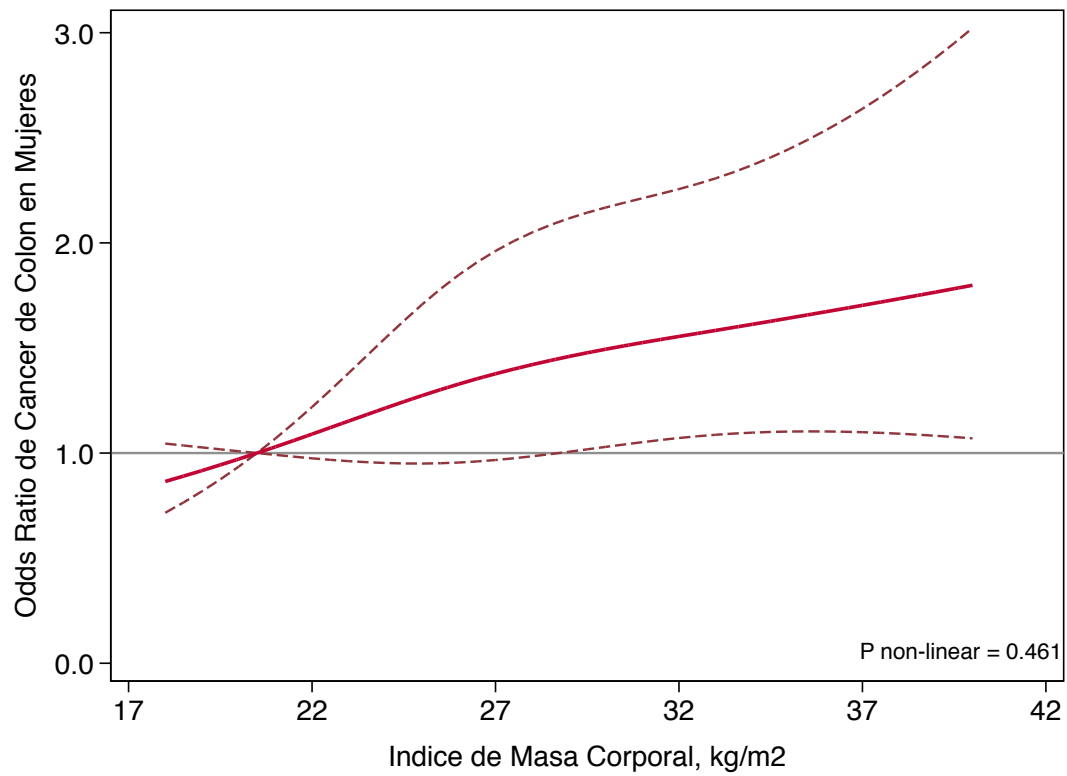


Figura 19.- Splines cúbicos de la distribución del riesgo de cáncer de colon según el IMC y el %GC estimado con el CUN-BAE en mujeres.



---

El comportamiento del IMC y del %GC estimado con el CUN-BAE, con relación a la localización del cáncer en el colon fue muy similar. En ambos casos se observaron diferencias significativas en el caso de las mujeres para el colon derecho (4% de incremento de riesgo por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  de aumento del IMC o por cada un 1% de aumento del %GC) y para el colon izquierdo en el caso de los hombres (5% de incremento de riesgo por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  de aumento del IMC y un 4% por cada un 1% de aumento del %GC) (Tabla 24).

En la Tabla 25 se muestra como no se han observado diferencias notorias en los riesgos de CCR y sus localizaciones, por cada incremento de  $5 \text{ kg}/\text{m}^2$  de IMC y de un 5% del %GC, estimada con el CUN-BAE, en ninguno de los dos sexos. Como en el caso anterior no se ha observado asociación entre la grasa corporal y el CR en ninguno de los dos sexos. En el CC se ha observado en los hombres, un incremento en torno al 20% por cada  $5 \text{ kg}/\text{m}^2$  de IMC o de un 5% del %GC. En el caso de las mujeres se ha observado un incremento del riesgo de CC del 19% por cada  $5 \text{ kg}/\text{m}^2$  de IMC y de un 12% en el caso del CUN-BAE, si bien en este último caso sin alcanzar la significación estadística ( $p=0.142$ ). En función de la localización en el CC se observó un mayor riesgo en los hombres para el colon izquierdo, con riesgos muy similares y estadísticamente significativos para el IMC y el CUNBAE. En el caso de las mujeres el mayor riesgo se observó para el colon derecho, con unas diferencias no significativas entre el riesgo observado con el IMC ( $\text{ORa}=1.29$ ; IC 95%: 1.06-1.57) y el CUN-BAE ( $\text{ORa}=1.21$ ; IC 95%: 0.99-1.47), si bien en el segundo caso no alcanzó la significación estadística.

Tabla 25.- Relación entre el IMC y el CUN-BAE, como variables categóricas y por 5 unidades de incremento, con el CCR según sexo y localización.

Localización	Sexo	Variable	Ref.	Criterio I - ORa			Criterio II - ORa			Criterio III - ORa			5-Unid ORa		Tend p	
				OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%		
Global	Hombres	IMC	1	1.02	0.78	1.35	1.21	0.90	1.63	<b>1.50</b>	1.02	2.22	<b>1.15</b>	1.03	1.29	<b>0.010</b>
		CUNBAE		0.96	0.73	1.27	1.10	0.83	1.47	1.30	0.93	1.82	<b>1.11</b>	1.00	1.22	<b>0.043</b>
	Mujeres	IMC	1	1.17	0.88	1.54	1.19	0.85	1.66	1.27	0.83	1.96	1.08	0.95	1.23	0.234
		CUNBAE		1.01	0.72	1.43	1.13	0.79	1.62	1.18	0.79	1.76	1.07	0.94	1.21	0.307
Recto	Hombres	IMC	1	0.93	0.64	1.34	0.95	0.64	1.42	1.15	0.67	1.98	1.03	0.89	1.21	0.678
		CUNBAE		<b>0.67</b>	0.47	0.96	0.75	0.52	1.10	0.79	0.50	1.24	0.96	0.84	1.11	0.607
	Mujeres	IMC	1	1.06	0.71	1.59	0.86	0.52	1.42	0.81	0.41	1.58	0.92	0.76	1.12	0.404
		CUNBAE		1.35	0.79	2.28	1.35	0.78	2.36	1.12	0.60	2.09	1.02	0.84	1.22	0.869
Colon	Hombres	IMC	1	1.14	0.81	1.61	1.43	0.99	2.05	<b>1.90</b>	1.20	3.00	<b>1.24</b>	1.09	1.41	<b>0.001</b>
		CUNBAE		1.31	0.92	1.88	<b>1.50</b>	1.04	2.16	<b>1.89</b>	1.25	2.86	<b>1.21</b>	1.08	1.36	<b>0.001</b>
	Mujeres	IMC	1	1.26	0.90	1.77	1.47	0.99	2.18	<b>1.66</b>	1.01	2.73	<b>1.19</b>	1.03	1.38	<b>0.022</b>
		CUNBAE		0.86	0.57	1.30	1.07	0.70	1.64	1.27	0.80	2.01	1.12	0.96	1.29	0.142
Colon Drch	Hombres	IMC	1	1.27	0.78	2.07	1.59	0.95	2.65	1.52	0.77	2.98	1.18	0.99	1.42	0.067
		CUNBAE		1.28	0.78	2.11	<b>1.76</b>	1.06	2.91	1.38	0.76	2.51	1.16	0.99	1.37	0.075
	Mujeres	IMC	1	1.15	0.71	1.85	1.53	0.89	2.61	<b>2.15</b>	1.13	4.09	<b>1.29</b>	1.06	1.57	<b>0.012</b>
		CUNBAE		0.84	0.46	1.54	1.13	0.61	2.07	1.50	0.79	2.85	1.21	0.99	1.47	0.068
Colon Izq	Hombres	IMC	1	1.07	0.69	1.64	1.30	0.83	2.04	<b>2.23</b>	1.29	3.84	<b>1.29</b>	1.10	1.51	<b>0.002</b>
		CUNBAE		1.38	0.87	2.18	1.27	0.79	2.04	<b>2.34</b>	1.41	3.89	<b>1.25</b>	1.08	1.44	<b>0.003</b>
	Mujeres	IMC	1	1.33	0.86	2.07	1.46	0.87	2.45	1.31	0.66	2.59	1.12	0.93	1.36	0.241
		CUNBAE		0.86	0.51	1.45	1.03	0.59	1.77	1.13	0.62	2.05	1.07	0.88	1.29	0.504

eyenda: OR\*= Odd ratio ajustado por edad, nivel educativo, antecedentes familiares de primer grado, consumo de alcohol, actividad física, consumo de carnes rojas y procesadas y vegetales y provincia como variable de efectos aleatorios. Ref. (IMC: 18.5 - 23.49 Kg/m<sup>2</sup>. CUN-BAE: Hombres:<25.0%; Mujeres: <35.0%). Criterio I: IMC: 23.5-28.49 Kg/m<sup>2</sup>. CUN-BAE: Hombres:25.0%-29.9%; Mujeres:35.0%-39.9%. Criterio II: IMC: 28.5-33.49 Kg/m<sup>2</sup>. CUN-BAE: Hombres:30.0%-34.9%; Mujeres:40.0%-44.9%. Criterio III: IMC: >33.49 Kg/m<sup>2</sup>. CUN-BAE: Hombres:>=40.0%; Mujeres: >=45.0. 5-%. Colon Drch = colon derecho. Colon Izq = Colon izquierdo. 5-Unid = incremento por cada 5 kg/m2 para IMC y 5%GC para CUN-BAE.

---

## 9.4 Discusión

El incremento del riesgo de CCR por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  de IMC varía en función del sexo, la región analizada y la localización del tumor; siendo mayor en hombres que en mujeres, menor en Europa que en otras regiones y mayor en colon que en recto <sup>177,178</sup>. El *Continuous Update Project Report* (CUP), en población europea, informa de un riesgo de 1.04 y 1.02 por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  de IMC en hombres y de 1.01 y 1.00 por cada  $\text{kg}/\text{m}^2$  de IMC en mujeres para colon y recto respectivamente <sup>177</sup>. Hay una buena evidencia que relaciona el exceso de GC con varios tumores, entre ellos el CCR. La GC se comporta como un órgano endocrino que afecta a los niveles circulantes de diversas hormonas tales como insulina, factores de crecimiento insulin-like y estrógenos, creando un ambiente que facilita la carcinogénesis y dificulta la apoptosis <sup>305,312</sup>. También estimula la respuesta inflamatoria, que puede contribuir a una fatiga del sistema inmune y favorezca a la iniciación y progresión de algunos cánceres <sup>174</sup>.

La información disponible nos informa que la influencia del exceso de GC en el riesgo de cáncer también puede diferir en función del sexo y de los subtipos de cáncer en el mismo sexo <sup>179</sup>. La explicación de este diferente comportamiento de la GC se antoja compleja; entre las posibles razones que vienen a explicar las diferencias observadas en los riesgos de CCR entre los sexos y su relación con la GC se hace alusión a que las concentraciones de insulina circulante inducida por la adiposidad son mayores entre los hombres que entre las mujeres <sup>313</sup>, y que la obesidad abdominal es más frecuente en los hombres que en las mujeres <sup>314</sup>. Así mismo, se apunta a los posibles efectos protectores de los estrógenos endógenos y exógenos frente al CCR en las mujeres <sup>315-318</sup>. Con relación al diferente riesgo observado en las distintas localizaciones, también puede ser explicado por el diverso origen embriológico, la diferente exposición a posibles cancerígenos y la

distinta composición molecular del colon proximal, el colon distal y el recto <sup>319-321</sup>. Abunda en este hecho la mayor relación encontrada en las mujeres con el colon proximal y en los hombres en el colon distal, toda vez que la localización proximal es más común en las mujeres y en las poblaciones más envejecidas <sup>322,323</sup>.

Nuestros resultados, en lo referido al riesgo de CCR, según las diversas localizaciones y el sexo, son muy similares a los informados en la literatura al uso, incluyendo los intervalos de confianza lo reportado en el CUP. Efectivamente, a mayor IMC mayor riesgo en hombres que en mujeres, mayor riesgo en CC que en CR y un mayor riesgo en los hombres para el colon izquierdo y para las mujeres en el colon derecho <sup>177</sup>.

Sin embargo, en lo referente al objetivo principal de este artículo, no se objetivan diferencias de interés a la hora de estimar los riesgos de CCR, con sus localizaciones y en función del sexo, según se utilice el IMC o una estimación del %GC según el CUN-BAE. Esto es lo esperable toda vez que el CUN-BAE deriva del IMC donde este tiene un papel fundamental y por lo tanto la correlación, sobre todo cuando se estratifica por sexo, es excelente <sup>242,244,309</sup>. Es conveniente recordar aquí que el CUN-BAE es una fórmula que añade un factor corrector en el caso de las personas de más edad y en el de las mujeres <sup>242</sup>, si bien el CUN-BAE aporta información adicional e independiente a la de cada uno de los elementos incluidos en su formulación <sup>324</sup>. En nuestro caso, dadas las diferencias de edad entre los casos y los controles, en el caso de las mujeres, nos hemos visto obligados a incluir como variable de ajuste la edad también en el caso del CUN-BAE, a pesar de ser la edad uno de los componentes de la fórmula y por lo tanto influir de manera relevante en la misma. Este hecho ha producido, son seguridad, un sobreajuste en la estimación de los riesgos que, sin embargo, no es razonable pensar que modifique la conclusión final <sup>299</sup>. Todo ello nos lleva a pensar que no es la medida de la GC mediante el IMC la causante del menor riesgo de CCR en las mujeres, sino otras cuestiones tales

---

como las diferencias hormonales y de factores de crecimiento e insulina, comentadas mas arriba.

La principal diferencia entre el IMC y el CUN-BAE es la categorización de los diversos niveles de obesidad y sobrepeso, toda vez que la concordancia entre el IMC y el CUN-BAE no es buena <sup>261</sup> y, especialmente en las mujeres y en las personas de más edad, el CUN-BAE correlaciona mejor que el IMC con el %GC <sup>242,244</sup>. Es por ello el interés en realizar y comparar el análisis por categorías.

El CUP por cada 5 kg/m<sup>2</sup> de incremento en el IMC observa un incremento del CCR en un 5%, siendo, como en el análisis anterior, más elevado en el caso del colon (7%) que en el de recto (2%) y en hombres (8%) que en mujeres (5%) <sup>177</sup>. En el caso que nos ocupa, los riesgos observados por nosotros son significativamente más elevados que los reportados por el CUP, incluso de los reportados para aquellos casos en los que la información sobre el IMC fue autoreportada, en los que el riesgo de CCR y CC es superior que cuando es por medición directa <sup>177</sup>, y más acordes a los informados por Kyrgiou et al. <sup>179</sup>. Nuevamente, como en el caso de la medición del IMC y el CUN-BAE como variables continuas, en el análisis como variables categóricas no se observan diferencias dignas de mención en la valoración del riesgo entre lo observado con el IMC y en lo observado con el CUN-BAE, lo que habla a favor de otros condicionantes diferentes de la forma de valorar la adiposidad a la hora de explicar las diferencias entre el riesgo de padecer CCR entre hombres y mujeres.

El presente artículo es uno de los pocos publicados que intentan valorar el riesgo de CCR debido a la GC según sexo y las diferentes localizaciones en comparación con lo obtenido con el IMC. Las limitaciones del presente trabajo son las propias de los estudios de casos y controles; concretamente para el proyecto MCC-Spain ya han sido puestas de



manifiesto en varias publicaciones <sup>251,325,326</sup>. Otra limitación viene dada por utilizar un estimador del %GC y no una medida directa de la misma. En este sentido el CUN-BAE es una fórmula calculada en una población sedentaria y pudiera no ser válida para personas físicamente activas. Otra limitación vendría dada por el establecimiento de las categorías con base en el %GC, donde no hay consenso establecido y aceptado de obesidad teniendo en cuenta el %GC. En nuestro estudio el reducido número de participantes con %GC por debajo del 20% en hombres y del 30% en mujeres impedían la estimación de los riesgos con dicha categoría de referencia <sup>193,242,244,261</sup>, esto es, se utilizó el 25% y el 35% en hombres y mujeres respectivamente. Si bien, muy probablemente las limitaciones comentadas van a favor de la hipótesis nula y por lo tanto no penalizan las principales conclusiones.

Como fortalezas destacar la reconocida calidad del estudio MCC-Spain, la variabilidad regional y el elevado número de casos y controles empleados en el estudio, así como el análisis por sexo y localización, donde se pone de manifiesto la necesidad de diferenciar por sexo y localización dado el diferente efecto de la grasa corporal, y probablemente otros factores de riesgo.

## **9.5 Conclusiones**

El exceso de GC se asocia con el riesgo de CC-drch en las mujeres y CC-iqz en los hombres, siendo las estimaciones similares para el CUN-BAE y el IMC. Si bien, la diferente asociación de la GC con el riesgo de CCR en hombres y en mujeres no parece ser debida a su estimación mediante el IMC.



## CAPÍTULO 10

---

*Corolario*



*“Para quien sabe leer las cifras, ellas difunden una luz astral sobre la esfera del conocimiento. Es preciso, sin embargo, saber leer las cifras estadísticas. Para usar de ellas importa disponer de muchos conocimientos laterales y poseer un cierto olfato moral, parecido a la segunda potencia del sentido común”*,  
**Baldomero Sanín**

## **10. Corolario**

### **10.1 Principales resultados**

Hasta la fecha, este es el primer estudio que valora la capacidad predictiva del estimador de adiposidad CUN-BAE en una gran variedad de patologías. Los principales resultados observados en esta memoria se han discutido de manera separada en el marco de cada uno de los capítulos del 4 al 9 de la presente Tesis Doctoral. A continuación, se presenta un análisis conjunto de todos ellos.

La representación en una escala colorimétrica del %GC, basado en el CUN-BAE, pretende facilitar su cálculo. Con ello se espera reflejar una mejor clasificación de los individuos con obesidad al aportar más información que el IMC por si solo. La escala refleja de forma visual y sencilla como la categorización de los individuos con exceso de grasa varía según su sexo y edad (Capítulo 4).

Además, la escala colorimétrica puede ser de utilidad para llevar un mayor control de los pacientes y prevenir los riesgos asociados al sobrepeso y la obesidad. Las escalas colorimétricas son frecuentemente usadas para facilitar la práctica clínica y motivar a los pacientes, un ejemplo de ello puede ser la tabla SCORE de riesgo cardiovascular<sup>327</sup>. El empleo de estos recursos para valorar el peso basado en la edad y el sexo está bien implantado en la infancia<sup>212,328</sup>. Sin embargo, su uso para la clasificación de la obesidad en el adulto no es frecuente dado que impera la clasificación de la OMS basada en el IMC.

---

Al comparar la relación entre ambos índices, IMC y CUN-BAE, observamos que en las tres muestras de los proyectos incluidos en esta tesis, presentan una correlación global moderada ( $r$  de Pearson entre 0.57 y 0.69). Si bien, dicha correlación aumenta considerablemente al estratificar por sexos ( $r > 0.94$ ) y la edad ( $r > 0.94$ ) (Capítulos 5, 7 y 8), lo cual coincide con otros estudios <sup>26,42,193,242</sup>, y es esperable dado que son factores intrínsecamente relacionados con la GC y se encuentran incluidos dentro de la ecuación del CUN-BAE. No obstante, tal y como ha mostrado el análisis de residuales del CUN-BAE, no toda la información aportada por el CUN-BAE puede ser explicada por el IMC, el sexo y la edad, sino que el cálculo del %GC mediante dicho estimador presenta una capacidad predictiva en relación a patologías cardiometabólicas más allá de lo determinado por sus componentes de manera separada (Capítulo 8).

Por otro lado, los puntos de corte empleados para discriminar categorías que se plantean para el IMC y para el CUN-BAE es evidente que no tienen el mismo significado biológico, lo que es claro teniendo en cuenta el bajo grado de acuerdo encontrado entre el IMC y el CUN-BAE (índice Kappa  $< 0.12$ ). De hecho, el CUN-BAE en todas las muestras empleadas en la presente tesis, categoriza una mayor proporción de individuos en la categoría de sobrepeso y obesidad; de manera coincidente con lo referido por Okorodudu et al. en un meta-análisis que estudia la relación entre el IMC y el %GC <sup>202</sup>.

Numerosos autores han comparado la relación del IMC y el %GC empleando un gold standard, cuestionando la precisión del IMC para medir GC y su capacidad predictiva asociado a la salud y la mortalidad <sup>7,27,38,39,41,201,220</sup>. De manera que, el IMC presenta limitaciones para definir un grupo de referencia con niveles de grasa saludables, puesto que dentro de la categoría de normopeso el IMC suele incluir un considerable número de individuos con exceso de grasa<sup>202</sup>. Estos sujetos, denominados de peso normal obesos, son probablemente individuos ya en riesgo de complicaciones derivadas de la

GC. El CUN-BAE es un índice antropométrico que se diseñó prestando especial atención para captar a los individuos con normopeso pero metabólicamente no saludables<sup>78</sup>. En la presente Tesis, el CUN-BAE, incluso dentro de la categoría de normopeso ( $IMC < 25\text{kg/m}^2$ ) mostró que podría ser un importante factor de riesgo a padecer patologías cardiometabólicas (Capítulo 8). Tras la revisión bibliográfica, este es el primer estudio que evalúa el posible efecto modificador del CUN-BAE dentro de las categorías del IMC y su implicación con patologías asociadas.

Cuando se planteó este trabajo de investigación, las publicaciones que habían incluido el CUN-BAE se centraban en su precisión para medir GC empleando métodos de referencia y su correlación con biomarcadores metabólicos como la leptina o la resistencia a la insulina. Gomez-Ambrosi et al., observaron que el CUN-BAE presentaba mejores resultados en comparación con el IMC o el PC<sup>78,147</sup>, al igual que han informado otros autores más recientemente<sup>243,244,246,248</sup>. El capítulo 7 de la presente memoria fue la primera publicación científica en valorar la asociación del exceso de GC empleando el estimador CUN-BAE con diversas patologías. Observamos que el CUN-BAE mostró una fuerte asociación con el riesgo de HTA y diabetes tanto en hombres como en mujeres. Recientemente, estos hallazgos han sido corroborados por Vinknes et al, en una cohorte noruega, donde mostraron que altos valores de CUN-BAE incrementaban la incidencia de enfermedades cardiovasculares, HTA y diabetes; siendo el CUN-BAE un factor de riesgo más fuerte que el IMC<sup>244</sup>. Ello coincide con Dervaux et al.<sup>126</sup> que al valorar el %GC mediante impedancia bioeléctrica muestran que la GC es mejor predictor de condiciones cardiometabólicas que el MetS, el IMC o el PC. Sin embargo, en relación al CCR, las medidas antropométricas (IMC y CUN-BAE) presentaron estimaciones similares (Capítulo 9). No es muy probable que ello pueda ser debido al sobreajuste del CUN-BAE por edad<sup>299</sup> que consideramos necesario realizar debido a las características

---

de la muestra, si no más bien a que la etiopatogenia del CCR esté más influida por otros factores. En nuestro estudio, en relación a las diferencias observadas por sexo y localización anatómica, se ha visto una mayor relación entre CUN-BAE y el IMC con cáncer de colon proximal en las mujeres mientras que la asociación en hombres fue con el cancer de colon distal. En esta línea, nuestros resultados coinciden con Saldana-Ortega et al. al valorar el riesgo de CCR asociado al %GC mediante bioimpedancia <sup>179</sup>, si bien, son pocos los estudios publicados que han valorado el riesgo de CCR debido a la GC teniendo en cuenta el sexo y las diferentes localizaciones en comparación con lo obtenido con el IMC<sup>184,188,190</sup>.

Por otro lado, el estudio de la relación de la GC con las patologías transmisibles ha adquirido relevancia en los últimos años, al emerger la obesidad como un importante factor de riesgo independiente de hospitalización y muerte por gripe durante la pandemia de la gripe A (H1N1) de 2009 <sup>87,94,95,98,329</sup>. De modo que actualmente la mayoría de las guías mundiales incluye dentro de las recomendaciones vacunales la obesidad mórbida con un IMC  $\geq 40$ . Sin embargo, existe una escasa bibliografía que empleen otros índices antropométricos diferentes al IMC. En nuestro estudio se observa una asociación directa entre los valores de GC medido por el CUN-BAE y el riesgo de hospitalización por gripe pandémica (Capítulo 6). Así, merece la pena destacar las amplias diferencias mostradas en la carga de hospitalización por gripe atribuida al exceso de GC, pues el IMC podría estar infraestimando ampliamente la AFp en comparación con el CUN-BAE. Lo cual podría tener un considerable impacto en materia de vacunación gripal.

Finalmente, las estimaciones de la AFp también fueron calculadas para la HTA y la DM en el presente estudio (Capítulo 7), donde igualmente observamos amplias diferencias en la magnitud poblacional debida a la obesidad en función del índice antropométrico. Esencialmente ello se debe a la diferente distribución de los individuos



según el IMC o el CUN-BAE en combinación con las estimaciones de asociación con los problemas de salud estudiados. La mayor AFp de HTA y DM debida al %GC y sus diferencias con el IMC han sido mostradas en otros estudios <sup>287,288</sup>. Esta disparidad en la carga poblacional atribuida al exceso de GC según el IMC podría presentar importantes implicaciones al evaluar el impacto de la obesidad en salud <sup>39,330,331</sup>.

## **10.2 Implicaciones prácticas**

Como consideraciones finales a los hallazgos recogidos en los Capítulos anteriores pueden plantearse algunas propuestas orientadas a priorizar estrategias de intervención en materia de obesidad. Se debe tener en consideración que la obesidad y el sobrepeso son problemas relevantes y emergentes de Salud Pública que pueden hacer insostenible el sistema nacional de salud <sup>62,276,332</sup>. Necesariamente el primer paso para identificar a los individuos en riesgo de complicaciones debido al exceso de grasa, debería ser él emplear un índice antropométrico preciso a la par de sencillo de aplicar <sup>16</sup>.

En vista de los resultados obtenidos, podemos considerar que el CUN-BAE es un buen candidato como índice antropométrico, puesto que parece captar mejor la compleja biología de la GC al incluir factores como la edad y el sexo. Teniendo una capacidad predictiva que va incluso más allá de la de sus componentes por separado. Además, parece contribuir a identificar los individuos con exceso de GC, especialmente aquellos individuos obesos con peso normal <sup>78</sup>.

Bien es cierto que ello puede tener grandes repercusiones en materia de Salud Pública, pues conllevaría un gran incremento en el número de personas consideradas obesas y hasta la fecha clasificadas como normopeso o sobrepeso. Sin embargo, la implantación práctica del CUN-BAE como herramienta antropométrica también podría tener implicaciones beneficiosas en la salud individual y poblacional. En esta línea, se

---

esperaría un mejor control de los sujetos en riesgo y una mayor visualización de la obesidad como problema de salud.

Por último, se debe tener en consideración que la obesidad es un factor de riesgo modificable donde las intervenciones tanto de prevención primaria como secundaria son similares. El CUN-BAE podría ayudar al diagnóstico precoz del exceso de GC, donde actualmente las intervenciones se basan en recomendaciones de un estilo de vida saludable mediante la realización de una dieta adecuada y ejercicio físico para revertir el desequilibrio energético. Por ello, creemos que las repercusiones de detectar falsos positivos mediante el CUN-BAE tendría implicaciones menores. Puesto que los detractores del CUN-BAE argumentan el incremento de las prevalencias de obesidad; quizás de forma alarmante y sobrecargando el sistema, en comparación con el IMC. Sin embargo, el implementar el CUN-BAE en la práctica clínica quizás habría que reflexionarlo como un nuevo paradigma sobre los prejuicios que se tienen actualmente del concepto de obesidad y su marco conceptual. Dado que independientemente de la herramienta diagnóstica utilizada, CUN-BAE, IMC o PC, las recomendaciones de hábitos saludables se aconsejan en campañas de intervención a población general pues en esencia son estrategias de promoción y prevención primaria de salud.

Por todo ello, el uso del CUN-BAE puede contribuir a reforzar las conductas saludables del individuo. Así como desde el punto de vista investigador puede ayudar a conocer mejor la relación entre la grasa corporal y su implicación en salud. Sin embargo, se requieren más estudios que corroboren los hallazgos y pongan en práctica el CUN-BAE como herramienta antropométrica.

### **10.3 Fortalezas**

La presente tesis doctoral se enmarca en estudios con elevados estándares de calidad científica y cuidadosos protocolos de la información recopilada; considerando los estudios epidemiológicos en nuestro país. Hay que resaltar que el estudio ENRICA es una muestra representativa de la población adulta española no institucionalizada. Así mismo, el proyecto MCC-Spain y el proyecto “factores de riesgo de hospitalización debido a la gripe A(H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención” son estudios tipo caso-control multicéntrico con la colaboración de un gran número de provincias españolas y un considerable número de participantes. Además, se contó con la colaboración de los diversos grupos de trabajo de los tres proyectos científicos para la toma de decisiones y resolución de dudas metodológicas con el fin de considerar la mejor estrategia en el desarrollo de la tesis.

Así mismo, destacar que se han empleado diferentes estrategias metodológicas, diferentes muestras poblacionales y se ha estudiado una variedad de patologías relacionadas con la obesidad. Dicho abordaje comparativo, dando resultados similares, aporta consistencia a los hallazgos presentados.

### **10.4 Limitaciones**

Una de las principales limitaciones de esta Tesis Doctoral deriva de las fuentes de información empleadas, ya que como en cualquier estudio observacional los resultados deben interpretarse con cautela dadas las limitaciones intrínsecas de este tipo de estudios epidemiológicos (caso-control y transversal) para establecer la dirección de las relaciones causales entre las variables. Lo cual es especialmente sensible para el cálculo de la fracción atribuible poblacional. Además, no podemos obviar posibles factores confusores no considerados en los análisis o el sesgo residual no medido que es inevitable en las

---

investigaciones observacionales. Si bien, en la presenta tesis se emplearon modelos multivariantes ajustados por los principales factores de riesgo descritos en la bibliografía para intentar controlar los potenciales factores de confusión.

Otra de las posibles limitaciones es la generalización de resultados a población general. Los estudios se han centrado en población caucásica española y esto puede limitar los hallazgos a otras poblaciones. Además, en el estudio del Capítulo 5 la muestra empleada incluye individuos de 50 años a más, por lo que los resultados también podrían estar limitados a la generalización a población joven. Del mismo modo en los Capítulos 6 y 7 enmarcados en el proyecto sobre gripe, los casos ambulatorios fueron reclutados por redes de médicos centinela y es posible que los pacientes que visitan al médico más a menudo estén sobrerrepresentados; si bien en caso de existir un sesgo debilitaría la asociación produciendo un sesgo en dirección a la hipótesis nula.

En relación a la variable de exposición, no se dispone de una medida antropométrica de referencia para la comparación de los índices antropométricos con un gold estándar; si bien el uso de DXA o TAC es infrecuente en grandes estudios poblacionales <sup>16</sup>. Con relación a los posibles sesgos de información, en el proyecto MCC-Spain y en el proyecto relacionado con la gripe la información de las medidas de peso y altura fueron auto-referida por los participantes pudiendo sobreestimar o subestiman el valor real <sup>333</sup>; sin embargo, la información fue recogida de manera protocolizada por personal entrenado y no es probable que el estudio contenga un sesgo de mala clasificación diferencial. Otra circunstancia que genera incertidumbre es la limitación inherente al CUN-BAE como estimador de la grasa corporal pues su ecuación se desarrolló utilizando una muestra adquirida para otros fines, y la mayoría de las personas incluidas en el estudio mostraron un bajo nivel de actividad física. Sin embargo, el CUN-BAE presenta una alta correlación con el %GC medida por DXA en otros estudios. Por ello, se recomienda la

validación del CUN-BAE en una muestra representativa de la población caucásica, así como en otras poblaciones.



## CHAPTER 11

---

### *Conclusiones / Conclusions*





*"Hoy no es el final. No es ni siquiera el principio del final. Puede ser, más bien, el final del principio",*  
**Winston Churchill**

## ***11. Conclusiones***

Según nuestros resultados en la población adulta española, podemos concluir que:

1. La representación del CUN-BAE y su expresión en una escala de colores podría facilitar su aplicación clínica tanto en Atención Primaria como Especializada y ayudar en la motivación para el control del exceso de peso en los pacientes.
2. La correlación del índice de masa corporal y el perímetro abdominal con el porcentaje de grasa corporal estimado con el CUN-BAE, es moderada, si bien mejora notoriamente al estratificar por el sexo y la edad.
3. El grado de acuerdo en la categorización de la obesidad (peso normal, sobrepeso y obesidad) entre los tres indicadores estudiados es bajo, siendo la prevalencia de obesidad en base al porcentaje de grasa corporal estimado con el CUN-BAE de dos a tres veces más alta de la obtenida por el índice de masa corporal.
4. El exceso de grasa corporal, valorado por el CUN-BAE, se asocia con un incremento de ingresos hospitalarios por gripe A(H1N1), especialmente en los sujetos no vacunados y los menores de 65 años.

5. La fracción poblacional de hospitalización por gripe atribuible al porcentaje de grasa corporal, estimada con el CUN-BAE, es tres veces superior a la observada con el índice de masa corporal.
6. Las prevalencias de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico presentan una fuerza de asociación mayor con el porcentaje de grasa corporal estimada con el CUN-BAE, que con el índice de masa corporal y el perímetro abdominal, siendo este hallazgo especialmente relevante en las mujeres.
7. El porcentaje de grasa corporal estimado con el CUN-BAE aporta información más allá de los elementos incluidos en su ecuación: sexo, edad e índice de masa corporal.
8. El exceso de grasa corporal se asocia con el riesgo de cáncer de colon derecho en las mujeres y colon izquierdo en los hombres, siendo las estimaciones similares para el CUN-BAE y el índice de masa corporal. La diferente asociación de la grasa corporal con el riesgo de cáncer colorrectal, en hombres y mujeres, no parece ser debida a su estimación mediante el índice de masa corporal.

## ***11. Conclusions***

Based on our results in Spanish adult population, we can conclude that:

1. The CUN-BAE representation and its expression in colors scale could ease the clinical application both in Primary and Specialized Care, and may help in the motivation for controlling the excess weight in patients.
2. The correlation of body mass index and waist circumference with body fat percentage estimated according to CUN-BAE is moderate, although it improves significantly when stratified by sex and age.
3. The degree of agreement in categories of obesity (normal weight, overweight and obesity) between the three studied measurements is low; the prevalence of obesity according to the percentage of body fat estimated with the CUN-BAE is two-three times higher than body mass index values.
4. Excess body fat, measure by CUN-BAE, is positively associated with an increase of hospitalization for influenza A (H1N1), especially in non-vaccinated and in less than 65 years old subjects.
5. The population fraction of hospitalization for influenza attributable to the percentage of body fat, estimated using CUN-BAE, is three times higher than burden obtained with the body mass index.

6. The prevalences of hypertension, diabetes and metabolic syndrome are more strongly associated with the percentage of body fat estimated with the CUN-BAE, than body mass index or waist circumference; this finding may be especially relevant in women.
7. The body fat percentage estimated with the CUN-BAE provides information beyond the elements within in its equation: sex, age and body mass index.
8. Excess body fat is associated with the risk of right colon cancer in women and left colon in men, with similar estimatins of CUN-BAE and body mass index. The different association between body fat and colorectal cancer risk in men and women, is not appeared due to its estimation by the body mass index or CUN-BAE.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

---

“En lugar de añadir años a la vida, es mejor añadir vida a los años”,  
**Rita Levi-Montalcini**

## Bibliografía

1. World Health Organization. WHO | Obesity and overweight. Fact sheet 331. Updated October 2017. *WHO* (2017). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. (Accessed: 24th October 2017)
2. WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 894*, (2000).
3. Haslam, D. W. & James, W. P. T. Obesity. *Lancet* **366**, 1197–209 (2005).
4. European Association for the Study of Obesity (EASO). About Obesity. (2013).
5. Jensen, M. D. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 2985–3023 (2014).
6. Fantuzzi, G. & Mazzone, T. *Adipose tissue and adipokines in health and disease*. (Humana Press, 2014).
7. National Institutes of Health. Health implications of obesity. Consensus Development Conference. 11-13 February 1985. *Ann. Intern. Med.* **103**, 977–1077 (1985).
8. Bray, G. A., Bouchard, C. & James, W. P. T. *Handbook of obesity : etiology and pathophysiology*. (Marcel Dekker, 2004).
9. Wang, Z. M., Pierson, R. N. & Heymsfield, S. B. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am. J. Clin. Nutr.* **56**, 19–28 (1992).
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Defining Adult Overweight and Obesity. *Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2016). Available at: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>.
11. Yumuk, V. *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes. Facts* **8**, 402–24 (2015).
12. National Clinical Guideline Centre & National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Obesity: identification, assessment and management. Clinical guideline CG189*. (2014).
13. North American Association for the Study of Obesity, National Heart, Lung, and B. I. N. I. of H. (U. S. . & Initiative, N. O. E. *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity, 2000).
14. Jensen, M. D. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* **129**, S102-38 (2014).
15. World Health Organization. Regional Office for Europe. Body mass index - BMI. (2018). Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. (Accessed: 27th

- 
- April 2018)
16. Hu, F. B. *Obesity epidemiology*. (Oxford University Press, 2008).
  17. González-Muniesa, P. *et al.* Obesity. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **3**, 17034 (2017).
  18. González Jiménez, E. Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol. y Nutr.* **60**, 17–24 (2013).
  19. ShiftN Foresight. Interactive Obesity System Influence Diagram. (2008). Available at: <http://www.shiftn.com/obesity/Full-Map.html>. (Accessed: 4th June 2017)
  20. Kershaw, E. E. & Flier, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2548–2556 (2004).
  21. Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I. & Scherer, P. E. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37**, 753–768 (2008).
  22. Racette, S. B., Deusinger, S. S. & Deusinger, R. H. Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. *Phys. Ther.* **83**, 276–288 (2003).
  23. Esteve Ràfols, M. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinol. y Nutr.* **61**, 100–112 (2014).
  24. Karastergiou, K., Smith, S. R., Greenberg, A. S. & Fried, S. K. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol. Sex Differ.* **3**, 13 (2012).
  25. Wang, Y. & Beydoun, M. A. The Obesity Epidemic in the United States Gender, Age, Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Geographic Characteristics: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Epidemiol. Rev.* **29**, 6–28 (2007).
  26. Jackson, A. S. *et al.* The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **26**, 789–96 (2002).
  27. Sun, Q. *et al.* Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometric and Anthropometric Measures of Adiposity in Relation to Adiposity-Related Biologic Factors. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 1442–54 (2010).
  28. Kanter, R. & Caballero, B. Global Gender Disparities in Obesity: A Review. *Adv. Nutr.* **3**, 491–498 (2012).
  29. Blaak, E. Gender differences in fat metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **4**, 499–502 (2001).
  30. Palmer, B. F. & Clegg, D. J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.* **402**, 113–119 (2015).
  31. Considine, R. V. *et al.* Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N. Engl. J. Med.* **334**, 292–295 (1996).
  32. Fried, S. K., Lee, M.-J. & Karastergiou, K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity* **23**, 1345–1352 (2015).
  33. Woo, J. Obesity in older persons. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **18**, 5–10 (2015).
  34. Bales, C. W., Locher, J. L. & Saltzman, E. *Handbook of clinical nutrition and aging*. (Humana Press, 2016).
  35. Frontera, W. R. *et al.* Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J. Appl. Physiol.* **88**, 1321–1326 (2000).
  36. Deurenberg, P., Weststrate, J. A. & Seidell, J. C. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br. J. Nutr.* **65**, 105 (1991).
  37. Allison, D., Zhu, S., Plankey, M., Faith, M. & Heo, M. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and



- second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int. J. Obes.* **26**, 410–416 (2002).
38. Prentice, A. M. & Jebb, S. A. Beyond body mass index. *Obes. Rev.* **2**, 141–147 (2001).
  39. Rothman, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int. J. Obes.* **32**, S56–S59 (2008).
  40. Batsis, J. A. *et al.* Diagnostic accuracy of body mass index to identify obesity in older adults: NHANES 1999–2004. *Int. J. Obes.* **40**, 761–767 (2016).
  41. Heymsfield, S. B., Peterson, C. M., Thomas, D. M., Heo, M. & Schuna, J. M. Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review. *Obes. Rev.* **17**, 262–275 (2016).
  42. Gallagher, D. *et al.* How Useful Is Body Mass Index for Comparison of Body Fatness across Age, Sex, and Ethnic Groups? *Am. J. Epidemiol.* **143**, 228–239 (1996).
  43. Gallagher, D. *et al.* Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**, 694–701 (2000).
  44. Pereira da Silva, A. *et al.* Body Composition Assessment and Nutritional Status Evaluation in Men and Women Portuguese Centenarians. *J. Nutr. Health Aging* **20**, 256–266 (2016).
  45. Deurenberg, P., Yap, M. & van Staveren, W. A. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **22**, 1164–71 (1998).
  46. Almeda-Valdes, P., Aguilar-Salinas, C. A., Uribe, M., Canizales-Quinteros, S. & Méndez-Sánchez, N. Impact of anthropometric cut-off values in determining the prevalence of metabolic alterations. *Eur. J. Clin. Invest.* **46**, 940–946 (2016).
  47. Lear, S. A., Humphries, K. H., Kohli, S. & Birmingham, C. L. The use of BMI and waist circumference as surrogates of body fat differs by ethnicity. *Obesity (Silver Spring)*. **15**, 2817–24 (2007).
  48. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet (London, England)* **363**, 157–63 (2004).
  49. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* **377**, 13–27 (2017).
  50. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) *et al.* Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* **387**, 1377–1396 (2016).
  51. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* **390**, 2627–2642 (2017).
  52. Ng, M. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **384**, 766–781 (2014).
  53. GBD 2016 DALYs & HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **390**, 1260–1344 (2017).

- 
54. Finucane, M. M. *et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet* **377**, 557–567 (2011).
  55. Kelly, T., Yang, W., Chen, C.-S., Reynolds, K. & He, J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int. J. Obes.* **32**, 1431–1437 (2008).
  56. Arnold, M. *et al.* Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* **16**, 36–46 (2015).
  57. World Health Organization. Regional Office for Europe. Obesity. Data and statistics. (2016).
  58. Berghöfer, A. *et al.* Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* **8**, 200 (2008).
  59. Eurostat. Statistics Explained. Overweight and obesity - BMI statistics. (2017). Available at: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics). (Accessed: 27th April 2018)
  60. Ministerio de Sanidad, S. S. e I. G. de E. *Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016*. (2016). doi:680-17-086-X
  61. Rodríguez-Artalejo, F. *et al.* Rationale and Methods of the Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain (ENRICA). *Rev. Española Cardiol. (English Ed.)* **64**, 876–882 (2011).
  62. Gutiérrez-Fisac, J. L. *et al.* Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes. Rev.* **13**, 388–92 (2012).
  63. Aranceta-Bartrina, J., Pérez-Rodrigo, C., Alberdi-Aresti, G., Ramos-Carrera, N. & Lázaro-Masedo, S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev. Española Cardiol.* **69**, 579–587 (2016).
  64. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* **388**, 776–786 (2016).
  65. Aune, D. *et al.* BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* **353**, i2156 (2016).
  66. Berrington de Gonzalez, A. *et al.* Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* **363**, 2211–9 (2010).
  67. Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H. & Graubard, B. I. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA* **309**, 71 (2013).
  68. Prospective Studies Collaboration *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet (London, England)* **373**, 1083–96 (2009).
  69. Cerhan, J. R. *et al.* A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. *Mayo Clin. Proc.* **89**, 335–345 (2014).
  70. Pischon, T. *et al.* General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2105–2120 (2008).
  71. Zong, G. *et al.* Total and regional adiposity measured by dual-energy X-ray absorptiometry and mortality in NHANES 1999-2006. *Obesity* **24**, 2414–2421 (2016).
  72. Heitmann, B. L., Erikson, H., Ellsinger, B. M., Mikkelsen, K. L. & Larsson, B.

- Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men-a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **24**, 33–7 (2000).
73. Dong, B. *et al.* Joint association between body fat and its distribution with all-cause mortality: A data linkage cohort study based on NHANES (1988-2011). *PLoS One* **13**, e0193368 (2018).
  74. López-Jiménez, F. & Cortés-Bergoderi, M. Obesidad y corazón. *Rev. Esp. Cardiol.* **64**, 140–149 (2011).
  75. Romero-Corral, A. *et al.* Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European heart journal* (2009).
  76. Stefan, N., Schick, F. & Häring, H.-U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* **26**, 292–300 (2017).
  77. Ndumele, C. E. *et al.* Obesity and Subtypes of Incident Cardiovascular Disease. *J. Am. Heart Assoc.* **5**, e003921 (2016).
  78. Gómez-Ambrosi, J. *et al.* Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int. J. Obes.* **36**, 286–294 (2012).
  79. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **388**, 1659–1724 (2016).
  80. Karlsson, E. A. & Beck, M. A. The burden of obesity on infectious disease. *Exp. Biol. Med.* **235**, 1412–1424 (2010).
  81. World Health Organization (WHO). *Comparative quantification of health risks. Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors.* WHO (World Health Organization, 2004). doi:ISBN 92 4 158031 3
  82. Patiño Restrepo, J. F., Echeverri de Pimiento, S. & Dudrick, S. J. *Metabolismo, nutrición y shock.* (Editorial Médica Panamericana, 2006).
  83. Bijlsma, J. W. J., Berenbaum, F. & Lafeber, F. P. J. G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet (London, England)* **377**, 2115–26 (2011).
  84. Williams, E. P., Mesidor, M., Winters, K., Dubbert, P. M. & Wyatt, S. B. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr. Obes. Rep.* **4**, 363–370 (2015).
  85. van Vliet-Ostapchouk, J. V *et al.* The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.* **14**, 9 (2014).
  86. WHO. Influenza (Seasonal). Fact sheet. Reviewed January 2018. WHO (2018). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>. (Accessed: 3rd April 2018)
  87. Mertz, D. *et al.* Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **347**, (2013).
  88. Jain, S. *et al.* Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1935–1944 (2009).
  89. Fischer, W. A., Gong, M., Bhagwanjee, S., Sevransky, J. & Sevransky, J. Global burden of influenza as a cause of cardiopulmonary morbidity and mortality. *Glob. Heart* **9**, 325–36 (2014).
  90. Iuliano, A. D. *et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* **391**, 1285–1300 (2017).

- 
91. WHO. Assessing the severity of an influenza pandemic. *WHO* (2009). Available at: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease\\_swineflu\\_assess\\_20090511/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/). (Accessed: 3rd April 2018)
  92. WHO. *Influenza. Fact sheet N°211. Revised March 2003*. WHO (World Health Organization, 2004).
  93. Sun, Y. *et al.* Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect. Dis. (Auckl)*. **48**, 813–822 (2016).
  94. Morgan, O. W. *et al.* Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. *PLoS One* **5**, e9694 (2010).
  95. Cheng, V. C. C., To, K. K. W., Tse, H., Hung, I. F. N. & Yuen, K. Y. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin. Microbiol. Rev.* **25**, 223–263 (2012).
  96. Louie, J. K. *et al.* A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin. Infect. Dis.* **52**, 301–12 (2011).
  97. Fezeu, L. *et al.* Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* **12**, 653–9 (2011).
  98. Martín, V. *et al.* High Body Mass Index as a Risk Factor for Hospitalization Due to Influenza: A Case-Control Study. *Arch. Bronconeumol.* **52**, 299–307 (2016).
  99. Milner, J. J. & Beck, M. A. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc. Nutr. Soc.* **71**, 298–306 (2012).
  100. Shoelson, S. E., Herrero, L. & Naaz, A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology* **132**, 2169–2180 (2007).
  101. Morgan, O. W. *et al.* Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. *PLoS One* **5**, e9694 (2010).
  102. Ministerio de Sanidad, S. S. e I. E. Enfermedades Transmisibles. La Gripe. (2018). Available at: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/gripe.htm#prevencion>. (Accessed: 4th April 2018)
  103. Fiore, A. E. *et al.* Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. reports* **59**, 1–62 (2010).
  104. Fiore, A. E. *et al.* Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recomm. reports Morb. Mortal. Wkly. report. Recomm. reports* **60**, 1–24 (2011).
  105. Stewart, A., Vanderkooi, O. G., Reimer, R. A. & Doyle-Baker, P. K. Immune Response in Highly Active Young Men to the 2014/15 Seasonal Influenza Vaccine. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* apnm-2017-0683 (2018). doi:10.1139/apnm-2017-0683
  106. Mancia, G. *et al.* Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Rev. Española Cardiol.* **66**, 880.e1-880.e64 (2013).
  107. Poulter, N. R., Prabhakaran, D. & Caulfield, M. Hypertension. *Lancet* **386**, 801–12 (2015).
  108. World Health Organization. OMS | Enfermedades cardiovasculares. Nota

- Descriptiva Enero de 2015. *WHO* (2015).
109. Collins, R. *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* **335**, 827–838 (1990).
  110. O'Brien, E. The Lancet Commission on hypertension: Addressing the global burden of raised blood pressure on current and future generations. *J. Clin. Hypertens.* **19**, 564–568 (2017).
  111. GBD 2016 Causes of Death Collaborators, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **390**, 1151–1210 (2017).
  112. Gakidou, E. *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **390**, 1345–1422 (2017).
  113. Forouzanfar, M. H. *et al.* Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* **317**, 165 (2017).
  114. Banegas, J. R. *et al.* Achievement of Cardiometabolic Goals in Aware Hypertensive Patients in Spain Novelty and Significance. *Hypertension* **60**, 898–905 (2012).
  115. López-Jiménez, F. & Cortés-Bergoderi, M. Obesity and the Heart. *Rev. Española Cardiol.* **64**, 140–149 (2011).
  116. Mandviwala, T., Khalid, U. & Deswal, A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr. Atheroscler. Rep.* **18**, 21 (2016).
  117. Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I. & Després, J.-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **56**, 369–381 (2014).
  118. Mongraw-Chaffin, M. L., Peters, S. A. E., Huxley, R. R. & Woodward, M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1·2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 437–449 (2015).
  119. Huxley, R., Mendis, S., Zheleznyakov, E., Reddy, S. & Chan, J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk. A review of the literature. *Eur. J. Clin. Nutr.* **64**, 16–22 (2010).
  120. Ashley, F. W. & Kannel, W. B. Relation of weight change to changes in atherogenic traits: the Framingham Study. *J. Chronic Dis.* **27**, 103–114 (1974).
  121. Turpie, A. G. G., Bauer, K. A., Eriksson, B. I. & Lassen, M. R. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. *Arch. Intern. Med.* **162**, 1867–72 (2002).
  122. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M. & Castelli, W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* **67**, 968–77 (1983).
  123. van Dijk, S. B., Takken, T., Prinsen, E. C. & Wittink, H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Netherlands Hear. J.* **20**, 208–218 (2012).
  124. Janssen, I., Katzmarzyk, P. T. & Ross, R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch. Intern. Med.* **162**, 2074 (2002).
  125. Segal, K. R. *et al.* Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. *J. Clin. Invest.* **80**, 1050–5 (1987).

- 
126. Dervaux, N., Wubuli, M., Megnien, J. L., Chironi, G. & Simon, A. Comparative associations of adiposity measures with cardiometabolic risk burden in asymptomatic subjects. *Atherosclerosis* **201**, 413–7 (2008).
  127. Kim, J. Y., Han, S.-H. & Yang, B.-M. Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. *Obesity* **21**, 1571–1577 (2013).
  128. Hinnouho, G.-M. *et al.* Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur. Heart J.* **36**, 551–9 (2015).
  129. Romero-Corral, A. *et al.* Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* **368**, 666–678 (2006).
  130. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. WHO (World Health Organization, 2016).
  131. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* **41**, (2018).
  132. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* **387**, 1513–30 (2016).
  133. World Health Organization. Diabetes country profiles 2016. WHO (2016). Available at: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>. (Accessed: 18th March 2018)
  134. Basterra-Gortari, F. J., Bes-Rastrollo, M., Ruiz-Canela, M., Gea, A. & Martinez-Gonzalez, M. Á. Prevalencia de obesidad y diabetes en adultos españoles, 1987-2012. *Med. Clin. (Barc)*. **148**, 250–256 (2017).
  135. World Health Organization. *Diabetes programme*. WHO (World Health Organization, 2016).
  136. Smyth, S. & Heron, A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat. Med.* **12**, 75–80 (2006).
  137. Wannamethee, S. G. & Shaper, A. G. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22**, 1266–72 (1999).
  138. Dominguez, L. J. *et al.* Association of a Dietary Score with Incident Type 2 Diabetes: The Dietary-Based Diabetes-Risk Score (DDS). *PLoS One* **10**, e0141760 (2015).
  139. Must, A. *et al.* The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA* **282**, 1523 (1999).
  140. Hu, F. B. *et al.* Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *N. Engl. J. Med.* **345**, 790–797 (2001).
  141. Singh, G. M. *et al.* The Age-Specific Quantitative Effects of Metabolic Risk Factors on Cardiovascular Diseases and Diabetes: A Pooled Analysis. *PLoS One* **8**, e65174 (2013).
  142. Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* **17**, 961–969 (1994).
  143. Chiolerio, A. Re: ‘Comparisons of the Strength of Associations with Future Type 2 Diabetes Risk Among Anthropometric Obesity Indicators, Including Waist-to-Height Ratio: A Meta-Analysis’. *Am. J. Epidemiol.* **177**, 862–862 (2013).
  144. Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R. & Silventoinen, K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol. Rev.* **29**, 115–28 (2007).

145. Kodama, S. *et al.* Comparisons of the Strength of Associations With Future Type 2 Diabetes Risk Among Anthropometric Obesity Indicators, Including Waist-to-Height Ratio: A Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* **176**, 959–969 (2012).
146. Molarius, A., Seidell, J., Sans, S., Tuomilehto, J. & Kuulasmaa, K. Waist and hip circumferences and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int. J. Obes.* **23**, 116–125 (1999).
147. Gómez-Ambrosi, J. *et al.* Body Adiposity and Type 2 Diabetes: Increased Risk With a High Body Fat Percentage Even Having a Normal BMI. *Obesity* **19**, 1439–1444 (2011).
148. Alberti, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* **120**, 1640–5 (2009).
149. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* **2014**, 943162 (2014).
150. van Greevenbroek, M. M. J., Schalkwijk, C. G. & Stehouwer, C. D. A. Dysfunctional adipose tissue and low-grade inflammation in the management of the metabolic syndrome: current practices and future advances. *F1000Research* **5**, (2016).
151. Katsiki, N., G. Athyros, V., Karagiannis, A. & P. Mikhailidis, D. Characteristics Other than the Diagnostic Criteria Associated with Metabolic Syndrome: An Overview. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **12**, 627–41 (2014).
152. Saklayen, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* **20**, 12 (2018).
153. O’Neill, S. & O’Driscoll, L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes. Rev.* **16**, 1–12 (2015).
154. Han, T. S. & Lean, M. E. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc. Dis.* **5**, 204800401663337 (2016).
155. Fernández-Bergés, D. *et al.* Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev. Española Cardiol.* **65**, 241–248 (2012).
156. Guallar-Castillón, P. *et al.* Magnitud y manejo del síndrome metabólico en España en 2008-2010: Estudio ENRICA. *Rev. Española Cardiol.* **67**, 367–373 (2014).
157. Shea, J. L., King, M. T. C., Yi, Y., Gulliver, W. & Sun, G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **22**, 741–7 (2012).
158. Phillips, C. M. *et al.* Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity (Silver Spring)*. **21**, E154-61 (2013).
159. Oliveros, E., Somers, V. K., Sochor, O., Goel, K. & Lopez-Jimenez, F. The Concept of Normal Weight Obesity. *Obes. Obes. Parad. Cardiovasc. Dis.* **56**, 426–433 (2014).
160. Liu, P., Ma, F., Lou, H. & Liu, Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health* **13**, 629 (2013).
161. De Lorenzo, A. *et al.* Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 40–45 (2007).
162. Zhu, S., Wang, Z., Shen, W., Heymsfield, S. B. & Heshka, S. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National

- 
- Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Am. J. Clin. Nutr.* **78**, 228–235 (2003).
163. Kwon, H., Kim, D. & Kim, J. S. Body Fat Distribution and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. *Sci. Rep.* **7**, 10955 (2017).
  164. Mooney, S. J., Baecker, A. & Rundle, A. G. Comparison of anthropometric and body composition measures as predictors of components of the metabolic syndrome in a clinical setting. *Obes. Res. Clin. Pract.* **7**, e55-66 (2013).
  165. Bosy-Westphal, A. *et al.* Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int. J. Obes.* **30**, 475–483 (2006).
  166. Stewart, B. and Wild, C.P. (eds.), International Agency for Research on Cancer, W. *World Cancer Report 2014*. (2014).
  167. American Cancer Society. Colorectal Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>. (Accessed: 21st February 2018)
  168. World Cancer Research Fund / American Institute of Cancer Research. *Second Expert Report: Food, Nutrition, Physical activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. (2007).
  169. World Health Organization. WHO | Cancer. Fact sheet February 2018. *WHO* (2018). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. (Accessed: 21st February 2018)
  170. Ervik, M. *et al.* Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2016). Available at: <http://gco.iarc.fr/today>. (Accessed: 15th January 2018)
  171. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncol.* **3**, 524 (2017).
  172. Allemani, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* **391**, 1023–1075 (2018).
  173. López-Abente, G. *et al.* Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann. Oncol.* **21 Suppl 3**, iii76-82 (2010).
  174. Anderson, A. S. *et al.* European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol.* **39**, S34–S45 (2015).
  175. Arnold, M. *et al.* Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiol.* **41**, 8–15 (2016).
  176. Ligibel, J. A. *et al.* American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3568–74 (2014).
  177. WCRF / AICR & World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report- Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer*. (2017).
  178. Lauby-Secretan, B. *et al.* Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* **375**, 794–798 (2016).
  179. Kyrgiou, M. *et al.* Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* **356**, j477 (2017).
  180. Bardou, M., Barkun, A. N. & Martel, M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* **62**, 933–47 (2013).
  181. Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of



- prospective observational studies. *Lancet* **371**, 569–578 (2008).
182. Ma, Y. *et al.* Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* **8**, e53916 (2013).
  183. Aleksandrova, K., Nimptsch, K. & Pischon, T. Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. *Curr. Nutr. Rep.* **2**, 1–9 (2013).
  184. Frantz, D. J., Crockett, S. D., Galanko, J. A. & Sandler, R. S. Percent Body Fat Measured by Bioelectrical Impedance is Not Associated with Colorectal Adenoma Status. *J. Gastroenterol. Hepatol. Res.* **2**, 445–448 (2013).
  185. Ning, Y., Wang, L. & Giovannucci, E. L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes. Rev.* **11**, 19–30 (2010).
  186. Karahalios, A. *et al.* Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *BMC Cancer* **16**, 157 (2016).
  187. Keimling, M. *et al.* Comparison of associations of body mass index, abdominal adiposity, and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **22**, 1383–94 (2013).
  188. Brändstedt, J. *et al.* Gender, anthropometric factors and risk of colorectal cancer with particular reference to tumour location and TNM stage: a cohort study. *Biol. Sex Differ.* **3**, 23 (2012).
  189. Freisling, H. *et al.* Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br. J. Cancer* **116**, 1486–1497 (2017).
  190. Ortega, L. S. *et al.* A Prospective Investigation of Body Size, Body Fat Composition and Colorectal Cancer Risk in the UK Biobank. *Sci. Rep.* **7**, 17807 (2017).
  191. Adams, K. F. *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N. Engl. J. Med.* **355**, 763–78 (2006).
  192. Cepeda-Valery, B., Pressman, G. S., Figueredo, V. M. & Romero-Corral, A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality—fat or fiction? *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 233–237 (2011).
  193. Romero-Corral, A. *et al.* Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int. J. Obes.* **32**, 959–966 (2008).
  194. Banack, H. R. *et al.* Does selection bias explain the obesity paradox among individuals with cardiovascular disease? *Ann. Epidemiol.* **25**, 342–9 (2015).
  195. Hainer, V. & Aldhoon-Hainerová, I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* **36 Suppl 2**, S276-81 (2013).
  196. Lavie, C. J. *et al.* Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis—The Obesity Paradox Updated. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **58**, 537–547 (2016).
  197. Chang, V. W., Langa, K. M., Weir, D. & Iwashyna, T. J. The obesity paradox and incident cardiovascular disease: A population-based study. *PLoS One* **12**, e0188636 (2017).
  198. Lennon, H., Sperrin, M., Badrick, E. & Renehan, A. G. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr. Oncol. Rep.* **18**, 56 (2016).
  199. Goyal, A., Nimmakayala, K. R. & Zonszein, J. Is There a Paradox in Obesity? *Cardiol. Rev.* **22**, 163–170 (2014).
  200. Lazzer, S. *et al.* Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance analysis for the

- 
- assessment of body composition in severely obese Caucasian children and adolescents. *Br. J. Nutr.* **100**, 918–24 (2008).
201. Frankenfield, D. C., Rowe, W. A., Cooney, R. N., Smith, J. S. & Becker, D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition* **17**, 26–30 (2001).
  202. Okorodudu, D. O. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes.* **34**, 791–799 (2010).
  203. Romero-Corral, A. *et al.* Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur. Heart J.* **31**, 737–746 (2010).
  204. Curtin, F., Morabia, A., Pichard, C. & Slosman, D. O. Body Mass Index Compared to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry: Evidence for a Spectrum Bias. *J. Clin. Epidemiol.* **50**, 837–843 (1997).
  205. Shea, J. L., King, M. T. C., Yi, Y., Gulliver, W. & Sun, G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **22**, 741–747 (2012).
  206. Standl, E., Erbach, M. & Schnell, O. Defending the con side: obesity paradox does not exist. *Diabetes Care* **36**, S282–6 (2013).
  207. Murphy, N. *et al.* A Nested Case-Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS Med.* **13**, e1001988 (2016).
  208. Shea, J. L., Randell, E. W. & Sun, G. The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Obesity* **19**, 624–630 (2011).
  209. Jo, A. & Mainous III, A. G. Informational value of percent body fat with body mass index for the risk of abnormal blood glucose: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open* **8**, e019200 (2018).
  210. Phillips, C. M. Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **14**, 219–227 (2013).
  211. Cornier, M.-A. *et al.* Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **124**, 1996–2019 (2011).
  212. Report of a WHO Expert Committee. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry.* (1995).
  213. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and T. of O. in A. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health.* **6 Suppl 2**, (1998).
  214. De Lorenzo, A. *et al.* How fat is obese? *Acta Diabetol.* **40**, S254–S257 (2003).
  215. National Institutes of Health. *Understanding Adult Obesity.* (2008).
  216. Scafoglieri, A., Clarys, J. P., Cattrysse, E. & Bautmans, I. Use of anthropometry for the prediction of regional body tissue distribution in adults: benefits and limitations in clinical practice. *Aging Dis.* **5**, 373–93 (2014).
  217. Sun, Q. *et al.* Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometric and Anthropometric Measures of Adiposity in Relation to Adiposity-Related Biologic Factors. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 1442–1454 (2010).
  218. Norgan, N. G. Population differences in body composition in relation to the body mass index. *Eur. J. Clin. Nutr.* **48**, S10–25; discussion S26–7 (1994).
  219. Romero-Corral, A., Lopez-Jimenez, F., Sierra-Johnson, J. & Somers, V. K. Differentiating between body fat and lean mass-how should we measure obesity? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* **4**, 322–3 (2008).

220. Oreopoulos, A. *et al.* Association Between Direct Measures of Body Composition and Prognostic Factors in Chronic Heart Failure. *Mayo Clin. Proc.* **85**, 609–617 (2010).
221. World Health Organization. *Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation.* (World Health Organization, 2008).
222. Camhi, S. M. *et al.* The Relationship of Waist Circumference and BMI to Visceral, Subcutaneous, and Total Body Fat: Sex and Race Differences. *Obesity* **19**, 402–408 (2011).
223. Oka, R. *et al.* Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **83**, 100–5 (2009).
224. Ross, R. *et al.* Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes. Rev.* **9**, 312–325 (2008).
225. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med. Clin. (Barc).* **115**, 587–597 (2000).
226. Bosy-Westphal, A. *et al.* Measurement Site for Waist Circumference Affects Its Accuracy As an Index of Visceral and Abdominal Subcutaneous Fat in a Caucasian Population. *J. Nutr.* **140**, 954–961 (2010).
227. Chioloro, A. & Kaufman, J. S. Metabolic mediators of body-mass index and cardiovascular risk. *Lancet* **383**, 2042 (2014).
228. Ulijaszek, S. J. & Kerr, D. A. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br. J. Nutr.* **82**, 165 (1999).
229. Klein, S. *et al.* Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America’s health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **30**, 1647–52 (2007).
230. Wellens, R. I. *et al.* Relationships Between the Body Mass Index and Body Composition. *Obes. Res.* **4**, 35–44 (1996).
231. Jackson, A. S. & Pollock, M. L. Steps toward the development of generalized equations for predicting body composition of adults. *Can. J. Appl. Sport Sci.* **7**, 189–96 (1982).
232. Lee, D. H. *et al.* Development and validation of anthropometric prediction equations for lean body mass, fat mass and percent fat in adults using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2006. *Br. J. Nutr.* **118**, 858–866 (2017).
233. Heymsfield, S. B., Nuñez, C., Testolin, C. & Gallagher, D. Anthropometry and methods of body composition measurement for research and field application in the elderly. *Eur. J. Clin. Nutr.* **54 Suppl 3**, S26-32 (2000).
234. Jackson, A. S. & Pollock, M. L. Prediction accuracy of body density, lean body weight, and total body volume equations. *Med. Sci. Sports* **9**, 197–201 (1977).
235. Jackson, A. S., Pollock, M. L. & Ward, A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med. Sci. Sports Exerc.* **12**, 175–81 (1980).
236. Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Brennan, S. L. & Kotowicz, M. A. Prevalence of Obesity and the Relationship between the Body Mass Index and Body Fat: Cross-Sectional, Population-Based Data. *PLoS One* **7**, e29580 (2012).
237. Cui, Z., Truesdale, K. P., Cai, J. & Stevens, J. Evaluation of Anthropometric Equations to Assess Body Fat in Adults. *Med. Sci. Sport. Exerc.* **46**, 1147–1158 (2014).

- 
238. Krakauer, N. Y. & Krakauer, J. C. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS One* **7**, e39504 (2012).
239. Bergman, R. N. *et al.* A Better Index of Body Adiposity. *Obesity* **19**, 1083–1089 (2011).
240. De Lorenzo, A. *et al.* A new predictive equation for evaluating women body fat percentage and obesity-related cardiovascular disease risk. *J. Endocrinol. Invest.* **37**, 511–524 (2014).
241. Freedman, D. S. *et al.* The Body Adiposity Index (Hip Circumference  $\div$  Height <sup>1.5</sup>) Is Not a More Accurate Measure of Adiposity Than Is BMI, Waist Circumference, or Hip Circumference. *Obesity* **20**, 2438–2444 (2012).
242. Gómez-Ambrosi, J. *et al.* Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* **35**, 383–8 (2012).
243. Amirabdollahian, F., Macdonald-Clarke, C. J., Lees, E. K., Harrison, T. & Davies, I. G. Traditional and novel correlates of adiposity and cardiometabolic risk among young healthy adults in the North West of England. *Proc. Nutr. Soc.* **75**, E230 (2016).
244. J. Vinknes, K. *et al.* The relation of CUN-BAE index and BMI with body fat, cardiovascular events and diabetes during a 6-year follow-up: the Hordaland Health Study. *Clin. Epidemiol.* **9**, 555–566 (2017).
245. Haghghatdoost, F. *et al.* Assessing body shape index as a risk predictor for cardiovascular diseases and metabolic syndrome among Iranian adults. *Nutrition* **30**, 636–644 (2014).
246. Gomez-Sanchez, L. *et al.* Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study. *BMJ Open* **7**, e016422 (2017).
247. Fuster-Parra, P. *et al.* A comparison between multiple regression models and CUN-BAE equation to predict body fat in adults. *PLoS One* **10**, e0122291 (2015).
248. Lara, J. *et al.* Accuracy of three novel predictive methods for measurements of fat mass in healthy older subjects. *Aging Clin. Exp. Res.* **26**, 319–25 (2014).
249. Gomez-Marcos, M. A. *et al.* Short- and long-term effectiveness of a smartphone application for improving measures of adiposity: A randomised clinical trial – EVIDENT II study. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 147451511876187 (2018). doi:10.1177/1474515118761870
250. Lecube, A. *et al.* Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol. Diabetes y Nutr.* **64**, 15–22 (2017).
251. Castaño-Vinyals, G. *et al.* Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. *Gac. Sanit.* **29**, 308–15 (2015).
252. MCC Spain – Multi-Caso Control Spain. (2008). Available at: <http://www.mccspain.org/>. (Accessed: 13th February 2018)
253. CIBERESP. Protocolo Estudio MCC-Spain. Acción Transversal Del Cáncer CIBERESP. Versión 16. (2012).
254. Domínguez, Á. *et al.* Factores de riesgo de hospitalización por gripe (H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención: Estudio de casos y controles. *Rev. Esp. Salud Pública* **85**, 3–15 (2011).
255. World Health Organization. WHO | Obesity and overweight. Fact sheet 311. Updated June 2016. *WHO* (2016).
256. Despres, J. P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* **126**, 1301–1313 (2012).
257. Donini, L. M. *et al.* A systematic review of the literature concerning the

- relationship between obesity and mortality in the elderly. *J. Nutr. Health Aging* **16**, 89–98 (2012).
258. Okorodudu, D. O. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes.* **34**, 791–799 (2010).
259. Clark, A. L., Fonarow, G. C. & Horwich, T. B. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **56**, 409–14 (2014).
260. Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R. & Silventoinen, K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol. Rev.* **29**, 115–28 (2007).
261. Martín, V. *et al.* Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health* **16**, 82 (2016).
262. Dávila-Batista, V. *et al.* [Colour scale percent body fat by CUN-BAE adiposity estimator]. *Aten. Primaria* (2015). doi:10.1016/j.aprim.2015.09.003
263. American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology Obesity Task Force. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity. *Endocr Pr.* **4**, 297–350 (1998).
264. Romero-Corral, A. *et al.* Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes* **32**, 959–966 (2008).
265. Sardinha, L. B., Lohman, T. G., Teixeira, P. J., Guedes, D. P. & Going, S. B. Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. *Am. J. Clin. Nutr.* **68**, 786–93 (1998).
266. Laguna, S. *et al.* El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Av. en Diabetol.* **26**, 173–177 (2010).
267. Flegal, K. M. *et al.* Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **89**, 500–8 (2009).
268. Menke, A., Muntner, P., Wildman, R. P., Reynolds, K. & He, J. Measures of Adiposity and Cardiovascular Disease Risk Factors\*. *Obesity* **15**, 785–795 (2007).
269. Wang, C. *et al.* Comparison of body mass index with body fat percentage in the evaluation of obesity in Chinese. *Biomed. Environ. Sci.* **23**, 173–9 (2010).
270. Goonasegaran, A. R., Nabila, F. N. & Shuhada, N. S. Comparison of the effectiveness of body mass index and body fat percentage in defining body composition. *Singapore Med. J.* **53**, 403–8 (2012).
271. Keum, N. *et al.* Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J. Natl. Cancer Inst.* **107**, (2015).
272. World Health Organization. WHO | Obesity and overweight. Fact sheet Updated June 2016. *WHO* (2016).
273. Llorca, J., Fariñas-Álvarez, C. & Delgado-Rodríguez, M. Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación. *Gac. Sanit.* **15**, 61–67 (2001).
274. E. Rodríguez-Rodríguez, B. López-Plaza, A. M. . L.-S. y R. M. . O. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr. Hosp.* **26**, 355–363 (2011).
275. Karlsson, E. A., Marcelin, G., Webby, R. J. & Schultz-Cherry, S. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respi. Viruses* **6**, 449–60 (2012).
276. Ministerio de Sanidad, S. S. e I. *Estrategia de promoción de la salud y prevención*

- 
- en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS. Estrategia Aprobada Por El Consejo Interterritorial Del Sistema Nacional De Salud El 18 De Diciembre De 2013. (2014).
277. Kwong, J. C., Campitelli, M. A. & Rosella, L. C. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **53**, 413–21 (2011).
278. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Adult BMI. (2017). doi:10.1016/S0140-6736(14)60892-8
279. Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M. & Moreno, B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med. Clin. (Barc)*. **128**, 184–196 (2007).
280. Romero-Corral, A. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* **28**, 2087–93 (2007).
281. Shah, N. R. & Braverman, E. R. Measuring adiposity in patients: The utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One* **7**, e33308 (2012).
282. Vasconcelos, F. de A. G. de, Cordeiro, B. A., Rech, C. R. & Petroski, E. L. Sensitivity and specificity of the body mass index for the diagnosis of overweight/obesity in elderly. *Cad. Saude Publica* **26**, 1519–1527 (2010).
283. Heydari, S.-T., Ayatollahi, S.-M.-T. & Zare, N. Diagnostic value of bioelectrical impedance analysis versus body mass index for detection of obesity among students. *Asian J. Sports Med.* **2**, 68–74 (2011).
284. Grundy, S. M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2595–600 (2004).
285. Pongchaiyakul, C. *et al.* Defining obesity by body mass index in the Thai population: an epidemiologic study. *Asia Pac J Clin Nutr* **15**, 293–9 (2006).
286. Rodriguez Rodriguez, E; Lopez Plaza, B; Lopez Sobaler, M; Ortega, R. . Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr. Hosp.* **26**, 355–363 (2011).
287. Jiang, Y. *et al.* Quantifying the Impact of Obesity Category on Major Chronic Diseases in Canada. *Sci. World J.* (2007). doi:10.1100/tsw.2007.216
288. Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L., Parise, H. & Kannel, W. B. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk. *Arch. Intern. Med.* **162**, 1867 (2002).
289. Zubiaga Toro, L., Ruiz-Tovar Polo, J., Díez-Tabernilla, M., Giner Bernal, L. & Arroyo Sebastián Rafael Calpena Rico, A. Fórmula CUN-BAE y factores bioquímicos como marcadores predictivos de obesidad y enfermedad cardiovascular en pacientes pre y post gastrectomía vertical. *Nutr Hosp.* **30**, 281–6 (2014).
290. Van Kerkhove, M. D. *et al.* Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. *PLoS Med.* **8**, e1001053 (2011).
291. Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta Nacional de Salud 2011-12. Nota de Prensa.*
292. Dávila-Batista, V. *et al.* Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE. *Atención Primaria* **48**, 422–423 (2016).
293. Phillips, C. M. *et al.* Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors. *PLoS One* **8**, e76188 (2013).
294. Banegas, J. R. *et al.* Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* **60**, 898–905

- (2012).
295. Navarro-Vidal, B. *et al.* Achievement of Cardiometabolic Goals among Diabetic Patients in Spain. A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* **8**, e61549 (2013).
  296. Ngueta, G., Laouan-Sidi, E. A. & Lucas, M. Does waist circumference uncorrelated with BMI add valuable information? *J. Epidemiol. Community Health* **68**, 849–855 (2014).
  297. Willett, W. & Stampfer, M. J. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am. J. Epidemiol.* **124**, 17–27 (1986).
  298. Aromaa, A., Koponen, P., Tafforeau, J., Vermeire, C. & HIS/HES Core Group. Evaluation of Health Interview Surveys and Health Examination Surveys in the European Union. *Eur. J. Public Health* **13**, 67–72 (2003).
  299. McGee, D., Reed, D. & Yano, K. The results of logistic analyses when the variables are highly correlated: An empirical example using diet and CHD incidence. *J. Chronic Dis.* **37**, 713–719 (1984).
  300. Hu, F. B. *et al.* Dietary fat and coronary heart disease: a comparison of approaches for adjusting for total energy intake and modeling repeated dietary measurements. *Am. J. Epidemiol.* **149**, 531–40 (1999).
  301. Savitz, D. A. & Barón, A. E. Estimating and correcting for confounder misclassification. *Am. J. Epidemiol.* **129**, 1062–71 (1989).
  302. The Emerging Risk Factors Collaboration *et al.* Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* **377**, 1085–1095 (2011).
  303. Arnold, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* **66**, 683–691 (2017).
  304. Center, M. M., Jemal, A. & Ward, E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **18**, 1688–94 (2009).
  305. World Cancer Research Fund / American Institute of Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. The Third Expert Report.* (2018).
  306. Vogelstein, B. & Kinzler, K. W. in *The Genetic Basis of Human Cancer* (ed. McGraw-Hill) 583–612 (2002).
  307. González Svatetz, C. A. & Goday Arnó, A. Obesity and cancer: “Dangerous friendship”. *Med. Clin. (Barc).* **145**, 24–30 (2015).
  308. Dávila-Batista, V. *et al.* Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE. *Atención Primaria* **48**, 422–423 (2016).
  309. Dávila-Batista, V. *et al.* Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal (IMC) y el CUN-BAE. *Med. Fam. Semer.* **44**, 100–106 (2018).
  310. García-Closas, R. *et al.* Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur. J. Cancer* **43**, 1731–1740 (2007).
  311. Orsini, N., Greenland, S., Orsini, N. & Greenland, S. A procedure to tabulate and plot results after flexible modeling of a quantitative covariate. *Stata J.* **11**, 1–29 (2011).
  312. Renehan, A. G. *et al.* Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* **363**, 1346–1353 (2004).
  313. Kaaks, R., Lukanova, A. & Kurzer, M. S. Obesity, endogenous hormones, and

- 
- endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol. biomarkers Prev.* **11**, 1531–43 (2002).
314. Geer, E. B. & Shen, W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend. Med.* **6**, 60–75 (2009).
315. Murphy, N. *et al.* A Prospective Evaluation of Endogenous Sex Hormone Levels and Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *J. Natl. Cancer Inst.* **107**, djv210 (2015).
316. Chlebowski, R. T. *et al.* Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N. Engl. J. Med.* **350**, 991–1004 (2004).
317. Elliott, A. M. & Hannaford, P. C. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* **73**, 331–335 (2006).
318. Lope, V. *et al.* Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Gastric and Colorectal Cancer in Spain. *PLoS One* **11**, e0164620 (2016).
319. Shin, A. *et al.* Site-Specific Risk Factors for Colorectal Cancer in a Korean Population. *PLoS One* **6**, e23196 (2011).
320. Magalhães, B., Peleteiro, B. & Lunet, N. Dietary patterns and colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* **21**, 15–23 (2012).
321. Aleksandrova, K. *et al.* Circulating C-reactive protein concentrations and risks of colon and rectal cancer: a nested case-control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 407–18 (2010).
322. Chauvenet, M. *et al.* Trends in colorectal cancer incidence: a period and birth-cohort analysis in a well-defined French population. *BMC Cancer* **11**, 282 (2011).
323. Martín Sánchez, V. *et al.* [Municipal distribution and trends in the incidence of colorectal cancer in the health area of Leon (1994-2008)]. *Gastroenterol. Hepatol.* **35**, 299–308 (2012).
324. Davila-Batista, V. *et al.* Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions. *Eur. J. Nutr.* 10.1007/s00394-018-1743-9 (2018). doi:10.1007/s00394-018-1743-9
325. Ibáñez-Sanz, G. *et al.* Risk Model for Colorectal Cancer in Spanish Population Using Environmental and Genetic Factors: Results from the MCC-Spain study. *Sci. Rep.* **7**, 43263 (2017).
326. Castelló, A. *et al.* High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. *Gastric Cancer* **21**, 372–382 (2018).
327. Conroy, R. *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* **24**, 987–1003 (2003).
328. Krebs, N. F. *et al.* Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* **120**, S193-228 (2007).
329. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe Temporada 2016-2017. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* (2016). Available at: [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016\\_17\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016_17_north/en/). (Accessed: 21st October 2016)
330. Tobias, D. K. & Hu, F. B. Does Being Overweight Really Reduce Mortality? *Obesity* **21**, 1746–1749 (2013).
331. Robinson, W. R., Furberg, H. & Banack, H. R. Selection bias: a missing factor in the obesity paradox debate. *Obesity (Silver Spring)*. **22**, 625 (2014).
332. Palladino, R., Tayu Lee, J., Ashworth, M., Triassi, M. & Millett, C. Associations



- between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing* **45**, 431–5 (2016).
333. Gorber, S. C., Tremblay, M., Moher, D. & Gorber, B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes. Rev.* **8**, 307–326 (2007).





## **ANEXO I**

---

### ***Artículos Publicados***



## ***Artículos Publicados***

Los resultados de la presente Tesis Doctoral han sido publicados en las siguientes revistas científicas:

- **Davila-Batista V**, Gómez-Ambrosi J, Fernández-Villa T, Molina AJ, Frühbeck G, Martín V. Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE. *Aten Primaria*. 2016; 48 (6): 422-3. doi: 10.1016 / j.aprim.2015.09.003. [FI 1.0; revista 97 de 155 (Q3) en la categoría *Medicine, General & Internal*]
- **Davila-Batista V**, Carriedo D, Díez F, Pueyo Bastida A, Martínez Durán B, Martín V, et al. Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el IMC y el CUN-BAE. *Semergen*. 2018; 44 (2): 100-106. doi: 10.1016/j.semerng.2017.01.011.
- Martín V, **Dávila-Batista V**, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Soldevila N, et al. Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2016; 16:82. [FI 2.3; revista 63 de 176 (Q2) en la categoría *Public, Environmental & Occupational Health*]
- **Davila-Batista V**, Molina A.J, Vilorio-Marques L, Lujan-Barroso L, de Souza-Teixeira F, Olmedo-Requena R, et al. Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions. *European Journal of Nutrition*. 2018. DOI: 10.1007/s00394-018-1743-9 [FI 4.4; revista 14 de 81 (Q1) en la categoría *Nutrition & Dietetics*].





# Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



## CARTA AL EDITOR

### Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE

### Colour scale percent body fat by CUN-BAE adiposity estimator

Sr. Editor:

La obesidad es una pandemia mundial y emergente, con una elevada carga de morbimortalidad<sup>1,2</sup>. El índice de masa corporal (IMC), por su fácil obtención y aceptable correlación con la grasa corporal (GC), es la medida más utilizada para su valoración. Sin embargo, esa correlación está afectada por el sexo, la edad y la raza de manera que, en muchos casos, el IMC infraestima el porcentaje de GC<sup>2,3</sup>. El CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator) es un estimador para caucásicos basado en el IMC, el sexo y la edad que ha demostrado una mejor correlación con el %GC y el riesgo cardiovascular. El empleo de este estimador podría aportar una información de mayor validez al clínico, y con ello determinar de forma más precisa los riesgos asociados con el sobrepeso y la obesidad<sup>4,5</sup>. Sin embargo, su fórmula es compleja y poco visual [ $\%GC = -44,988 + (0,503 \times \text{edad}) + (10,689 \times \text{sexo}) + (3,172 \times \text{IMC}) - (0,026 \times \text{IMC}^2) + (0,181 \times \text{IMC} \times \text{sexo}) - (0,02 \times \text{IMC} \times \text{edad})$ ].

Tabla 1 Criterios de adiposidad

Porcentaje de grasa corporal	Varones (%)	Mujeres (%)
Normal	10-20	20-30
Sobrepeso	20-25	30-35
Obesidad	> 25	> 35

BP: bajopeso.

–  $(0,005 \times \text{IMC}^2 \times \text{sexo}) + (0,00021 \times \text{IMC}^2 \times \text{edad}]^4$ . Su presentación como una escala colorimétrica podría facilitar su uso en la práctica clínica diaria.

Por todo ello, se calculó el %GC estimado según el CUN-BAE para cada intervalo de edad de 5 en 5 años para los valores de IMC entre 18 y 30 kg/m<sup>2</sup>, y se ha representado en una escala colorimétrica para cada sexo (fig. 1 y tabla 1). En el eje vertical se han situado los valores de IMC y en el eje horizontal los intervalos de edad, en el interior de cada celda se representa el %GC.

No se ha representado el %GC para IMC de más 30 kg/m<sup>2</sup> por la buena correlación del IMC con el %GC a partir de esos valores de IMC.

Los tonos verdes representan un %GC normal (valores entre 10-20% en varones y entre 20-30% GC en mujeres), los amarillos y naranjas para un exceso de GC (20-25% varones y 30-35% mujeres) y los rojos para la obesidad (> 25% varones y > 35% mujeres)<sup>4,6</sup>.

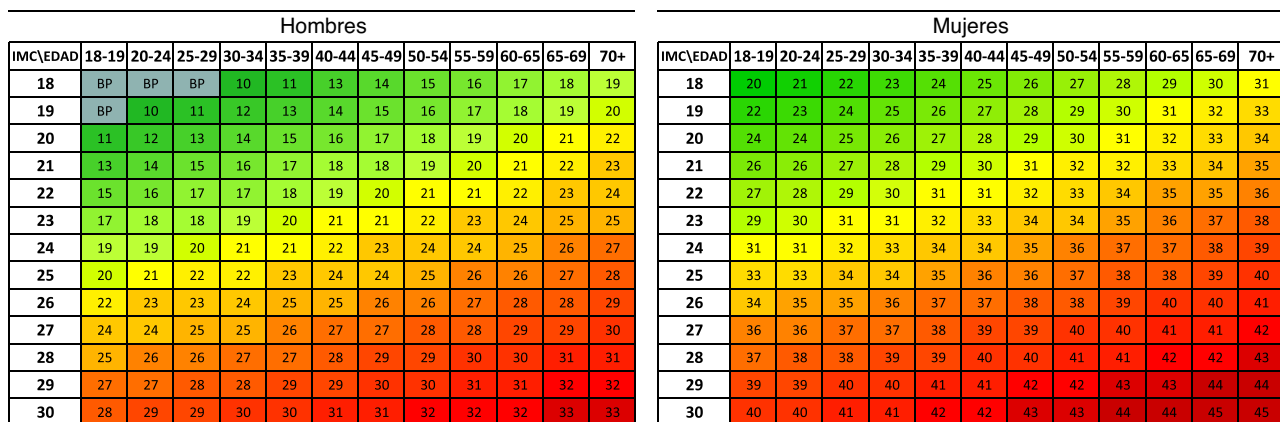


Figura 1 Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal estimado según el CUN-BAE.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.003>

0212-6567/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Dávila-Batista V, et al. Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE. Aten Primaria. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.003>



La representación visual mediante la escala colorimétrica aporta claridad, y pone de manifiesto como la categorización de los individuos con obesidad o sobrepeso varía según su sexo y edad. Un mismo valor de IMC tiene distinta interpretación según la edad y el sexo de la persona.

Para una correcta interpretación de la escala se debe señalar que la ecuación del CUN-BAE se validó en una muestra con otros fines, y que la mayoría de los individuos eran sedentarios pudiendo no ser válida para personas físicamente activas<sup>4</sup>. Si bien es una posible limitación, la escala colorimétrica se presenta como una herramienta para la consulta clínica o uso hospitalario en la cual acuden pacientes donde el sedentarismo es lo común y no la población general. Otra posible limitación es que el CUN-BAE solo está validado para población caucásica, aunque en cierta medida la raza blanca es predominante entre la población española y, por tanto, es de aplicación en la gran mayoría de los pacientes que acuden a las consultas.

En conclusión, la escala colorimétrica facilita el cálculo del porcentaje de grasa corporal y puede ser de ayuda para estimar mejor los riesgos asociados a la obesidad y el sobrepeso, y para la motivación de los pacientes para la adopción de hábitos de vida saludable.

## Financiación

Verónica-Dávila Batista es contratada predoctoral con una ayuda financiada por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo.

## Agradecimientos

Dar las gracias a Josué Sánchez Pérez por su colaboración estética y técnica en la escala cromática.

## Bibliografía

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197–209.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N.º 311. [Online]; 2015 [citado 21 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Okorodudu D, Jumean M, Montori V, Romero-Corral A, Somers V, Erwin P, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010;34:791–9.
4. Gómez-Ambrosi JI, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012;35:383–8.
5. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:140–9.
6. De Lorenzo A, Deurenberg P, Pietrantuono M, di Daniele N, Cervelli V, Andreoli A. How fat is obese? *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 1:S254–7.

Verónica Dávila-Batista<sup>a,\*</sup>, Javier Gómez-Ambrosi<sup>b</sup>,  
Tania Fernández-Villa<sup>a</sup>, Antonio J. Molina<sup>a</sup>,  
Gema Frühbeck<sup>b</sup> y Vicente Martín<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> *Grupo de Investigación Interacciones Gen-Ambiente-Salud (Gigas), Universidad de León, León, España*

<sup>b</sup> *Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra - CIBEROBN-IdiSNA, Pamplona, Navarra, España*

<sup>c</sup> *CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vdavb@unileon.es](mailto:vdavb@unileon.es) (V. Dávila-Batista).



Medicina de Familia  
**SEMERGEN**

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



## ORIGINAL

# Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal (IMC) y el CUN-BAE

V. Dávila-Batista<sup>a</sup>, D. Carriedo<sup>b</sup>, F. Díez<sup>b</sup>, A. Pueyo Bastida<sup>c</sup>, B. Martínez Durán<sup>c</sup>, V. Martín<sup>a,d,\*</sup> y Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica (España)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación interacciones gen-ambiente y salud (GIGAS), Universidad de León, León, España

<sup>b</sup> Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 1 de diciembre de 2016; aceptado el 12 de enero de 2017

### PALABRAS CLAVE

Obesidad;  
Gripe;  
Hospitalización;  
Grasa corporal;  
CUN-BAE;  
Fracción atribuible poblacional

### Resumen

**Introducción:** La pandemia de la obesidad junto con la pandemia de gripe puede dar lugar a una importante carga de enfermedad. El índice de masa corporal (IMC) no correlaciona adecuadamente con el porcentaje de grasa corporal. El CUN-BAE es un estimador de grasa corporal para caucásicos que incluye el IMC, el sexo y la edad. El objeto de este trabajo es valorar la fracción atribuible poblacional de ingreso hospitalario por gripe debido a la grasa corporal medida con el IMC y el CUN-BAE.

**Metodología:** Estudio multicéntrico de casos y controles. Los casos fueron ingresos hospitalarios con confirmación de gripe por PCR-RT entre 2009-2011. Empleando IMC o CUN-BAE, para cada categoría de adiposidad se calculó el riesgo de hospitalización por gripe mediante regresión logística condicional, y se estimó la fracción atribuible poblacional en el total de la muestra, en no vacunados y en menores de 65 años.

**Resultados:** Se incluyeron 472 casos hospitalizados y 493 controles. La ORa de hospitalización por gripe, en comparación con el normopeso, se incrementó con cada nivel de IMC (ORa = 1,26; 2,06 y 11,64) y de CUN-BAE (ORa = 2,78; 4,29; 5,43 y 15,18). La fracción atribuible poblacional de hospitalización por gripe del CUN-BAE fue 3 veces superior que la estimada con el IMC

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vmars@unileon.es](mailto:vmars@unileon.es) (V. Martín).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica están relacionados en el anexo 1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2017.01.011>

1138-3593/© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Dávila-Batista V, et al. Estimación de la fracción atribuible poblacional debida a la obesidad en los ingresos hospitalarios por gripe valorada según el índice de masa corporal (IMC) y el CUN-BAE. Semergen. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2017.01.011>

(0,72 vs. 0,27), siendo similares las diferencias encontradas en no vacunados y en menores de 65 años.

**Conclusión:** El IMC podría estar infraestimando la carga de enfermedad atribuible a la obesidad en la hospitalización por gripe. Se debería valorar adecuadamente el impacto de la obesidad y los criterios de recomendación vacunal.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Obesity;  
Influenza;  
Hospitalisation;  
Body fat;  
CUN-BAE;  
Population  
attributable fraction

## Estimation of the population attributable fraction due to obesity in hospital admissions for flu valued according to Body Mass Index (BMI) and CUN-BAE

### Abstract

**Introduction:** The obesity pandemic together with the influenza pandemic could lead to a significant burden of disease. The body mass index (BMI) does not discriminate obesity appropriately. The CUN-BAE has recently been used as an estimate of body fatness for Caucasians, including BMI, gender, and age. The aim of this study is to assess the population attributable fraction of hospital admissions due to influenza, due to the body fatness measured with the BMI, and the CUN-BAE.

**Methods:** A multicentre study was conducted using matched case-controls. Cases were hospital admissions with the influenza confirmed by the RT-PCR method between 2009 and 2011.

The risk of hospital admission and the population attributable fraction were calculated using the BMI or the CUN-BAE for each adiposity category in a conditional logical regression analysis adjusted for confounding variables. The analyzes were estimated in the total sample, in unvaccinated people, and those less than 65 years-old.

**Results:** A total of 472 hospitalised cases and 493 controls were included in the study. Compared to normal weight, the aOR of influenza hospital admissions increases with each level of BMI (aOR = 1.26; 2.06 and 11.64) and CUN-BAE (aOR = 2.78; 4.29; 5.43 and 15.18). The population attributable fraction of influenza admissions using CUN-BAE is 3 times higher than that estimated with BMI (0,72 vs. 0,27), with the differences found being similar the non-vaccinated and under 65 year-olds.

**Conclusion:** The BMI could be underestimating the burden of disease attributable to obesity in individuals hospitalised with influenza. There needs to be an appropriate assessment of the impact of obesity and vaccine recommendation criteria.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La obesidad está considerada un problema emergente de salud pública de carácter pandémico que cada vez afecta a más personas, en un mayor número de países<sup>1</sup>. Con la gripe pandémica A(H1N1) pdm09 la obesidad emergió como un importante factor de riesgo de hospitalización y muerte por esta infección<sup>2,3</sup>, tras identificar su impacto negativo en la respuesta inmune y la susceptibilidad a la gripe. La conjunción de la pandemia de obesidad con las gripes estacionales o pandémicas puede dar lugar a una importante carga de enfermedad y muerte que debe ser evaluada<sup>4</sup>. El índice de masa corporal (IMC) es la medida más habitual para establecer la obesidad, si bien es conocido que infraestima la grasa corporal (GC)<sup>5</sup> por estar influida, esta última, por el sexo, la edad y la raza. De esta manera se están utilizando ecuaciones que, incluyendo el IMC, el sexo y la edad, dan una idea más aproximada de la GC. En el caso de los caucásicos, uno de estos estimadores es el Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (CUN-BAE)<sup>6</sup>.

El objeto del presente estudio es estimar la fracción atribuible poblacional (AFp) de ingresos hospitalarios por gripe debida a la GC, medida con el IMC y el CUN-BAE.

## Material y métodos

### Población de estudio

Estudio multicéntrico de casos y controles. Se utilizó la información disponible del estudio: factores de riesgo de hospitalización debidos a influenza A(H1N1) pm2009 y efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención<sup>7</sup>. Se incluyeron en el estudio los casos hospitalizados y los casos ambulatorios con gripe confirmada por laboratorio entre las temporadas 2009-2010 y 2010-2011. Los casos ambulatorios se emparejaron con los casos hospitalizados por edad ( $\pm 5$  años), fecha de hospitalización ( $\pm 10$  días) y provincia de residencia. Para la finalidad de este artículo se

excluyó a los pacientes menores de 18 años de edad, aquellos con un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> y a las mujeres embarazadas.

El tamaño muestral requerido considerando un nivel de significación bilateral de  $\alpha=0,05$  y un poder de  $\beta=0,80$  fue calculado en el proyecto utilizando los criterios propuestos por Schlesselman respetando el supuesto más conservador<sup>7,8</sup>.

### Variables a estudio

Las categorías para el IMC se establecieron en<sup>1</sup>: normopeso (18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad tipo I (30,0 a 34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad tipo II (35,0 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad tipo III ( $\geq 40,0$  kg/m<sup>2</sup>); para el CUN-BAE se establecieron en<sup>6</sup>: normopeso (< 20% de GC en hombres y < 30% de GC en mujeres), sobrepeso (20 a 24,9% de GC en hombres y 30 a 34,9% de GC en mujeres), obesidad tipo I (25 a 29,9% de GC en hombres y 35 a 39,9% de GC en mujeres), obesidad tipo II (30 a 34,9% de GC en hombres y 40 a 44,9% de GC en mujeres) y obesidad tipo III o mayor ( $\geq 35,0\%$  de GC en hombres y  $\geq 45,0\%$  de GC en mujeres).

### Análisis estadísticos

Se estimaron los riesgos de hospitalización por gripe (odds ratios con los respectivos intervalos de confianza del 95%) para cada categoría del IMC y el CUN-BAE mediante regresión logística condicional ajustando por sexo, edad, nivel educativo, abuso de consumo de alcohol, tabaquismo, antecedentes de neumonía en los 2 años anteriores, existencia de otros factores de riesgo para gripe y vacunación antigripal. Se consideró que el paciente tenía un factor de riesgo si presentaba al menos uno de los siguientes problemas: enfermedad pulmonar, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad inmunodepresora o neurológica, diabetes, tratamiento inmunosupresor o con ácido acetilsalicílico. Se realizaron análisis de restricción para los menores de 65 años y los no vacunados.

A partir de las odds ratios ajustadas (ORa) se estimó la AFp mediante la fórmula:  $1 - \sum_{i=0}^k \left( \frac{pc}{aOR} \right)$ ; siendo «pc» la proporción de pacientes en el nivel de exposición y «ORa» la OR ajustada para cada nivel de exposición<sup>9</sup>.

El análisis de datos se realizó con el paquete Stata/SE 14.

### Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por los comités de ética de todas las instituciones participantes. En la realización del estudio se cumplió con las normas éticas de la Declaración de Helsinki y con la normativa legal sobre confidencialidad de datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

### Resultados

En la [tabla 1](#) se puede observar como los casos hospitalarios (472 casos) eran mayoritariamente hombres (61,9%), menores de 65 años (72,5%), el 75,5% presentaban algún factor de riesgo para la gripe y el 15,3% habían sido vacunados en la temporada correspondiente. Por el contrario,

los casos ambulatorios (493 casos) eran casi en la misma proporción hombres y mujeres, principalmente menores de 65 años (91,5%), el 28,4% presentaban algún factor de riesgo para la gripe y el 7,7% habían sido vacunados en la temporada correspondiente. Con relación a la GC, mientras los casos hospitalarios presentaban una media de IMC de  $28,2 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>, en los casos ambulatorios era de  $25,2 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>. La prevalencia de normopeso y de algún tipo de obesidad también fue diferente entre los casos hospitalarios y los ambulatorios: 34,5 vs. 52,7% y 29,2 vs. 12,9%, respectivamente, al calcularlo con el IMC. Estimada la GC con el CUN-BAE, se observó que mientras los casos hospitalarios presentaban una media del  $33,3 \pm 9,2\%$  de GC, en los casos ambulatorios era de  $29,7 \pm 8,0\%$ . Del mismo modo, la prevalencia de normopeso y de algún tipo de obesidad, valorada con este estimador, también fue diferente entre los casos hospitalarios y los ambulatorios: 8,5 vs. 23,1% y 72,2 vs. 46,1%, respectivamente.

El riesgo de hospitalización por gripe, calculado mediante OR, en comparación con el normopeso se incrementó con cada nivel de IMC (ORa = 1,26; 2,06 y 11,64) y con cada nivel de CUN-BAE (ORa = 2,78; 4,29; 5,43 y 15,18). La diferente distribución de la adiposidad y los distintos riesgos de hospitalización, para cada una de las medidas de la GC, resultó en un incremento de casi el triple de la AFp de ingreso hospitalario por gripe debido a la GC valorada con el CUN-BAE (72,3%) que con el IMC (27,6%) ([tabla 2](#)).

En el caso de los no vacunados frente a la gripe, se observó una distribución muy similar en las prevalencias de obesidad y en los riesgos de hospitalización a la de todos los pacientes globalmente. Por todo ello, la fracción atribuible poblacional de ingreso hospitalario por gripe debido a la GC en los no vacunados fue más de 2,5 veces superior valorada con el CUN-BAE (71,9%) que con el IMC (27,7%). En el caso de los menores de 65 años la AFp resultó casi 2 veces superior considerando el CUN-BAE (71,0%) que considerando el IMC (37,5%).

### Discusión

La valoración de la AFp mediante el IMC puede estar infraestimando la carga de enfermedad atribuible a la obesidad. En nuestro caso, la fracción poblacional de ingresos hospitalarios por gripe, atribuibles a la GC, calculada con el CUN-BAE, triplica a la obtenida con el IMC, especialmente en el caso de los no vacunados y los menores de 65 años. La principal razón que puede justificar este hallazgo radica en que el IMC no correlaciona de manera adecuada con el porcentaje de GC al estar influido por el sexo, la edad y la raza, dando como resultado una relevante infraestimación, duplicando la prevalencia de obesidad en comparación con medidas directas de la GC<sup>5,10-13</sup>. En nuestro caso no se ha utilizado una medida directa de la GC, sino un estimador de la misma diseñado para caucásicos que tiene en cuenta el IMC, el sexo y la edad. Este estimador se validó en una muestra con otros fines y la mayoría de los individuos eran sedentarios, por lo que pudiera no ser del todo válida para individuos físicamente activos<sup>14</sup>. Sin embargo, a pesar de ello, el CUN-BAE, al ajustar los valores del IMC por sexo y edad, ha demostrado una mejor asociación con la GC valorada de manera directa<sup>6</sup> y con factores de riesgo cardiovascular y diabetes<sup>14,15</sup>.

**Tabla 1** Características de los casos hospitalizados y de los casos ambulatorios

Variables	Casos hospitalizados		Casos ambulatorios	
	n	%	n	%
<i>Hombres</i>	292	61,9	252	51,1
<i>65 años o más</i>	130	27,5	42	8,5
<i>Educación primaria o menos</i>	196	42,9	102	20,7
<i>Fumadores actuales</i>	139	29,8	134	27,2
<i>Abuso de alcohol</i>	65	13,9	25	5,1
<i>Historia de neumonía</i>	55	11,7	20	4,1
<i>Factores de riesgo</i>	356	75,5	140	28,4
<i>Vacunados frente a la gripe</i>	70	15,3	36	7,7
<b>IMC</b>				
18,5-24,9	163	34,5	260	52,7
25,0-29,9	171	36,2	170	34,5
30,0-34,9	77	16,3	53	10,8
35,0-39,9	34	7,2	8	1,6
≥ 40	27	5,7	2	0,5
Media (DE), kg/m <sup>2</sup>		28, 2(6, 4)		25,2 (3,9)
<b>CUN-BAE</b>				
Normopeso	40	8,5	114	23,1
Sobrepeso	91	19,3	152	30,8
Obesidad tipo I	129	27,3	124	25,2
Obesidad tipo II	116	24,6	78	15,8
Mayor obesidad tipo II	96	20,3	25	5,1
% GC, media (DE)		33, 3(9, 2)		29,7 (8,0)

CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; DE: desviación estándar; GC: masa corporal; IMC: índice de masa corporal.

Está bien establecido que la obesidad es un factor de riesgo independiente de gravedad y de muerte en los pacientes con gripe<sup>16,17</sup>, y aunque las causas no son bien conocidas, se han propuesto algunos mecanismos inmunológicos y mecánicos plausibles. No debemos olvidar que la obesidad es un estado de inflamación crónica de baja intensidad que disminuye la respuesta inmune; y por otro lado, la acumulación de grasa en tórax y abdomen modifica el cociente de ventilación/perfusión y facilita las infecciones y la gravedad de las mismas<sup>18</sup>.

Si bien tener un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> predispone a un mayor riesgo de complicaciones por gripe, en nuestro país las recomendaciones son a partir de un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup><sup>19</sup>, por lo que cada vez más autores abogan por revalorar cuál debería ser el criterio de vacunación en lo referente a obesidad<sup>16</sup>. Diferentes estudios han reportado riesgos de hospitalización por gripe, para cada categoría de IMC, muy similares a los encontrados en nuestro estudio, así como en la distribución de las diferentes categorías de IMC<sup>2,20,21</sup>. Del mismo modo que se examinó en nuestro estudio como el CUN-BAE presenta un mejor gradiente de riesgo que el IMC para cada categoría de adiposidad, similares resultados se han observado en diversas publicaciones con otras enfermedades como la diabetes y factores de riesgo cardiovascular<sup>14,15</sup>. Esto viene a refrendar, de alguna manera, lo hallado en nuestro estudio: un menor número de pacientes en la categoría de referencia, el normopeso, de manera que el 34,5% de los casos y el 52,7% de los controles se encuadran en esa categoría con

un IMC en contraposición con el CUN-BAE del 8,5 y el 23,1%, respectivamente.

Esta diferente distribución en las categorías de adiposidad, y los diferentes riesgos encontrados justifican las diferencias observadas en las AFp y que casi se triplique la valorada con el CUN-BAE en comparación con el IMC. Ello podría hacer alusión al fenómeno conocido como «obesos con peso normal», que tiene lugar en aquellos individuos con normopeso (según el IMC) pero con cifras elevadas de GC, quienes presentan mayores prevalencias y un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas<sup>22</sup>.

A pesar de lo aquí comentando se tiene que tener en cuenta que estamos ante un estudio de casos y controles y que los sujetos del estudio eran pacientes que solicitaron atención médica y se desconoce el número de personas infectadas y sus características con relación a la adiposidad. Otra posible limitación respecto al empleo del CUN-BAE podría estar relacionada con su fórmula, dado que ha sido validada en población caucásica en una muestra con otros fines y que la mayoría de los individuos realizaban un bajo nivel de actividad física. Del mismo modo, los casos ambulatorios fueron seleccionados por redes de médicos centinela y es posible que los pacientes que visitan al médico más a menudo estén sobrerrepresentados. Con relación a los posibles sesgos de información, hay que comentar que la información se recabó a partir de las historias clínicas, los carnés de vacunación o los registros anteriores al inicio del estudio, y que fue recogida de forma protocolizada por



**Tabla 2** Riesgo de hospitalización por gripe y fracción atribuible poblacional según se valore la grasa corporal con el índice de masa corporal o con el Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator

	Modelo	Valoración grasa corporal	Odds ratios brutas			Odds ratios ajustadas			AFp
			OR	IC 95%		ORa	IC 95%		
Global	IMC	18,5-24,9	1			1			<b>0,276</b>
		25,0-29,9	<b>1,62</b>	1,19	2,19	1,26	0,78	2,02	
		30,0-34,9	<b>2,22</b>	1,44	3,42	<b>2,06</b>	1,05	4,02	
		35,0-39,9	<b>12,16</b>	5,38	27,47	<b>11,64</b>	3,55	38,13	
		≥ 40							
	CUN-BAE	Normopeso	1			1			<b>0,723</b>
		Sobrepeso	<b>2,48</b>	1,50	4,09	<b>2,78</b>	1,32	5,82	
		Obesidad tipo I	<b>4,18</b>	2,47	7,04	<b>4,29</b>	1,96	9,40	
		Obesidad tipo II	<b>6,83</b>	3,87	12,05	<b>5,43</b>	2,35	12,55	
		Mayor obesidad tipo II	<b>17,73</b>	8,86	35,48	<b>15,18</b>	5,58	41,29	
No vacunados	IMC	18,5-24,9	1			1			<b>0,277</b>
		25,0-29,9	<b>1,61</b>	1,14	2,28	1,29	0,78	2,14	
		30,0-34,9	<b>2,42</b>	1,46	3,99	1,99	0,98	4,07	
		35,0-39,9	<b>9,89</b>	4,27	22,89	<b>7,79</b>	2,64	23,02	
		≥ 40							
	CUN-BAE	Normopeso	1			1			<b>0,719</b>
		Sobrepeso	<b>2,53</b>	1,49	4,30	<b>3,05</b>	1,41	6,60	
		Obesidad tipo I	<b>3,42</b>	1,96	5,98	<b>3,90</b>	1,74	8,71	
		Obesidad tipo II	<b>7,26</b>	3,87	13,59	<b>6,52</b>	2,64	16,08	
		Mayor obesidad tipo II	<b>16,47</b>	7,67	35,40	<b>13,64</b>	4,84	38,43	
Menores de 65 años	IMC	18,5-24,9	1			1			<b>0,375</b>
		25,0-29,9	<b>1,47</b>	1,04	2,09	1,45	0,83	2,53	
		30,0-34,9	<b>2,58</b>	1,51	4,39	<b>4,21</b>	1,81	9,80	
		35,0-39,9	<b>25,55</b>	7,72	84,55	<b>91,89</b>	9,56	882,96	
		≥ 40							
	CUN-BAE	Normopeso	1			1			<b>0,710</b>
		Sobrepeso	<b>2,51</b>	1,50	4,17	<b>2,96</b>	1,35	6,48	
		Obesidad tipo I	<b>3,04</b>	1,76	5,22	<b>3,50</b>	1,51	8,08	
		Obesidad tipo II	<b>5,52</b>	2,93	10,37	<b>9,37</b>	3,42	25,62	
		Mayor obesidad tipo II	<b>24,66</b>	10,60	57,35	<b>43,72</b>	11,45	166,84	

AFp: fracción atribuible poblacional; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator; GC: grasa corporal; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; ORa: odds ratio ajustada.

personal adiestrado. Es, por todo ello, improbable que el estudio contenga sesgos significativos.

Así pues, se debería seguir estudiando la implicación de la GC como factor de riesgo de hospitalización por gripe en diversas poblaciones mediante el empleo de estimadores alternativos de adiposidad corporal.

## Conclusiones

El IMC podría estar infraestimando la carga de enfermedad atribuible a la obesidad al menos en lo referido a la hospitalización por gripe. Se debería valorar adecuadamente el impacto de la obesidad en la hospitalización por gripe y reevaluar la GC para la recomendación de vacuna antigripal.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Instituto de Salud Carlos III, el Programa de Investigación de la Gripe A/H1N1 (proyecto GR09/0030) y la Agencia Catalana de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (número de proyecto AGAUR 2009/SGR 42).

Verónica Dávila Batista ha recibido una ayuda predoctoral financiada por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo (EDU/1083/2013).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos la colaboración prestada a los médicos de las redes centinela de las comunidades autónomas participantes, a las personas que han realizado las encuestas y a los pacientes incluidos en el estudio.

## Anexo 1. Coautoría colectiva

Miembros del Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica: Andalucía: E. Azor, J. Carrillo, R. Moyano, J.A. Navarro, M. Vázquez, F. Zafra (médico centinela), M.A. Bueno, M. Delgado, M.L. Gómez, M. Mariscal, B. Martínez, J.P. Quesada, M. Sillero (Compl. Hosp. Jaén), M. Carnero, J. Fernández-Crehuet, J. del Diego Salas (Hosp. Virgen de la Victoria), v. Fuentes (Hosp. Costa del Sol), v. Gallardo, E. Pérez (Servicio de Epidemiología), R. López (Hosp. Infanta Elena de Huelva), J.R. Maldonado (Hosp. Torrecárdenas), A. Morillo (Hosp. Virgen del Rocío), i. Pedrosa Corral, M.F. Bautista, J.M. Navarro, M. Pérez (Lab. Referencia Gripe), S. Oña (Hosp. Carlos Haya), M.J. Pérez (Hosp. Virgen de Valme), M.C. Ubago (Hosp. Virgen de las Nieves), M. Zarzuela (Hosp. Puerta del Mar), J.M. Mayoral (Servicio de Vigilancia de Andalucía). Comunidad Valenciana: F. González (Universidad de Valencia), J. Blanquer (Hosp. Clínico), M. Morales (Hosp. Doctor Peset). Castilla y León: v. Martín, P. Sanz (Universidad de León), D. Carriedo, F. Díez, i. Fernández, S. Fernández, M.P. Sanz (Compl. Asist. Universitario, León), J.J. Castrodeza, A. Pérez, S. Tamames (Dir. General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación), R. Ortiz de Lejarazu (Centro Nacional de Gripe, Valladolid), J. Ortiz (Hosp. El Bierzo), A. Pueyo, J.L. Viejo, A. Seco (Compl. Asist. Burgos), P. Redondo (Serv. Territorial de Sanidad y Bienestar Social, León), T. Fernandez, A. Molina (Inst. Biomedicina, Universidad de León). Cataluña: A. Domínguez (Universitat de Barcelona), A. Agustí, A. Torres, A. Trilla, A. Vilella (Hosp. Clínic), F. Barbé (Hosp. Arnau de Vilanova), L. Blanch, G. Navarro (Hosp. Sabadell), x. Bonfill, J. López-Contreras, v. Pomar, M.T. Puig (Hosp. Sant Pau), E. Borràs, A. Martínez, N. Torner, P. Godoy (Dir. General de Salud Pública), C. Bravo, F. Moraga (Hosp. Vall d'Hebron), F. Calafell (Universitat Pompeu Fabra), J. Caylà, C. Tortajada (Agencia de Salud Publica de Barcelona), i. Garcia, J. Ruiz (Hosp. Germans Trias i Pujol), J.J. García (Hosp. Sant Joan de Déu), M.

Baricot, N. Soldevila, O. Garín (CIBERESP), J. Alonso (IMIM-Hosp. del Mar), J. Gea, J.P. Horcajada (Universitat Pompeu Fabra-CIBER Enfermedades Respiratorias), T. Pumarola (Red Esp. Inv. en Patología Infecciosa), N. Hayes (Hosp. Clínic-CRESIB), A. Rosell, J. Dorca (Hosp. de Bellvitge), M. Saez (Universidad de Girona). Madrid: A. Castro (CIBER Enfermedades Respiratorias), C. Álvarez, M. Enríquez, A. Hernández Voth, F. Pozo (Hosp. 12 de Octubre), F. Baquero, R. Cantón, J.C. Galán, A. Robustillo, M. Valdeón (Hosp. Universitario Ramón y Cajal), J. Astray, E. Córdoba, F. Domínguez, M. García Barquero, J. García, R. Génova, E. Gil, S. Jiménez, M.A. Lopaz, J. López, F. Martín, M.L. Martínez, M. Ordobás, E. Rodríguez, S. Sánchez, C. Valdés (Área de Epidemiología, Comunidad de Madrid), J.R. Paño, M. Romero (Hosp. Universitario La Paz). Navarra: J. Castilla, A. Martínez, L. Martínez (Inst. de Salud Pública), M. Ruiz, P. Fanlo, F. Gil, v. Martínez-Artola (Compl. Hosp. Navarra), M.E. Ursua, M. Sota, M.T. Virto, J. Gamboa, F. Pérez-Afonso (médico centinela). País Vasco: U. Aguirre, A. Caspelaestegui, P.P. España, S. García, J.M. Quintana (Hosp. Galdakao), J.M. Antoñana, i. Astigarraga, J.i. Pijoan, i. Pocheville, M. Santiago, J.i. Villate (Hosp. Cruces), J. Arístegui, A. Escobar, M.i. Garrote (Hosp. Basurto), A. Bilbao, C. Garaizar (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), G. Cilla, J. Korta, E. Pérez-Trallero, C. Sarasqueta (Hosp. Donostia), F. Aizpuru, J.L. Lobo, C. Salado (Hosp. Txagorritxu), J. Alustiza (Hosp. Mendaro), F.J. Troya (Hosp. de Santiago).

## Bibliografía

1. World Health Organization (WHO) Obesity and overweight. Fact sheet. Updated June 2016 [Internet]. WHO; 2017 [consultado 18 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc.* 2012;71:298–306.
3. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:223–63.
4. Martín V, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Soldevila N, Fernández-Villa T, et al. High body mass index as a risk factor for hospitalization due to influenza: A case-control study. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:299–307.
5. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2010;34:791–9.
6. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:286–94.
7. Domínguez Á, Alonso J, Astray J, Baricot M, Cantón R, Castilla J, et al. Factores de riesgo de hospitalización por gripe (H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención: Estudio de casos y controles. *Rev Esp Salud Publica.* 2011;85:3–15.
8. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982. p. 144–70.
9. Llorca J, Fariñas-Álvarez C, Delgado-Rodríguez M. Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación. *Gac Sanit.* 2001;15:61–7.
10. Heymsfield SB, Peterson CM, Thomas DM, Heo M, Schuna JM. Why are there race/ethnic differences in adult body mass

- index-adiposity relationships? A quantitative critical review. *Obes Rev.* 2016;17:262–75.
11. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005;366:1197–209.
  12. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN, Smith JS, Becker D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition.* 2001;17:26–30.
  13. Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler AM, Ortega RM, Grupo de Investigación UCM 920030. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr Hosp.* 2011;26:355–63.
  14. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care.* 2012;35:383–8.
  15. Martín V, Dávila-Batista V, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodríguez M, Soldevila N, et al. Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health.* 2016;16:82.
  16. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5061.
  17. Fezeu L, Julia C, Henegar A, Bitu J, Hu FB, Grobbee DE, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12:653–9.
  18. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, Schultz-Cherry S. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6:449–60.
  19. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de promoción de la salud y prevención en el SNS. En el marco del abordaje de la cronicidad en el SNS. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 18 de diciembre de 2013. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
  20. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis.* 2011;52:301–12.
  21. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: A cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;53:413–21.
  22. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56:426–33.





RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes

Vicente Martín<sup>1,2</sup>, Verónica Dávila-Batista<sup>1,12\*</sup>, Jesús Castilla<sup>2,3</sup>, Pere Godoy<sup>2,4</sup>, Miguel Delgado-Rodríguez<sup>2,5</sup>, Nuria Soldevila<sup>2</sup>, Antonio J. Molina<sup>1</sup>, Tania Fernandez-Villa<sup>1</sup>, Jenaro Astray<sup>6</sup>, Ady Castro<sup>7</sup>, Fernando González-Candelas<sup>2,8</sup>, José María Mayoral<sup>9</sup>, José María Quintana<sup>2,10</sup>, Angela Domínguez<sup>2,11</sup> and CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group, Spain

## Abstract

**Background:** Obesity is a world-wide epidemic whose prevalence is underestimated by BMI measurements, but CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator) estimates the percentage of body fat (BF) while incorporating information on sex and age, thus giving a better match. Our aim is to compare the BMI and CUN-BAE in determining the population attributable fraction (AFp) for obesity as a cause of chronic diseases.

**Methods:** We calculated the Pearson correlation coefficient between BMI and CUN-BAE, the Kappa index and the internal validity of the BMI. The risks of arterial hypertension (AHT) and diabetes mellitus (DM) and the AFp for obesity were assessed using both the BMI and CUN-BAE.

**Results:** 3888 white subjects were investigated. The overall correlation between BMI and CUN-BAE was  $R^2 = 0.48$ , which improved when sex and age were taken into account ( $R^2 > 0.90$ ). The Kappa coefficient for diagnosis of obesity was low (28.7 %). The AFp was 50 % higher for DM and double for AHT when CUN-BAE was used.

**Conclusions:** The overall correlation between BMI and CUN-BAE was not good. The AFp of obesity for AHT and DM may be underestimated if assessed using the BMI, as may the prevalence of obesity when estimated from the percentage of BF.

**Keywords:** Obesity, Body mass index, Body fat, CUN-BAE, Population attributable fraction, Hypertension, Diabetes mellitus

## Background

Obesity is seen as an emerging epidemic around the world because it represents a growing threat to the health of the population. It is a complex disease consisting of an excess or abnormal distribution or both of adipose tissue, giving rise to metabolic and endocrine alterations and changes in the immune system, resulting

in increased morbidity and mortality and a lower life expectation [1, 2]. Moreover, excess body fat (BF) is known to be associated with cardiovascular diseases and diabetes [3].

The body mass index (BMI) is the most frequently used measurement for diagnosing obesity, because of its simplicity and reliability. However, the BMI underestimates the prevalence of obesity by 50 %, in comparison with direct measurement techniques of adipose; its relationship with adiposity is influenced by age, sex and race [1, 4–7].

In this regard, an alternative for whites is the CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity

\* Correspondence: vdavb@unileon.es

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Interacciones Gen-Ambiente y Salud - Universidad de León (Gigas), León, Spain

<sup>12</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Campus de Vegazana. Universidad de León, 24071 León, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



Estimator), which gives a closer correlation between adiposity and cardiovascular factors than BMI, improving our understanding of the impact of obesity levels on these chronic diseases [8].

Our aim is to compare the BMI and CUN-BAE and evaluate the population attributable fraction (AFp) for obesity as a cause of hypertension and type 2 diabetes.

## Methods

### Population studied

The present study incorporated all the white patients taking part in the cross-sectional project concerning the Risk Factors of Influenza A(H1N1) in the 2009–10 and 2010–11 seasons aged over eighteen with a BMI  $\geq 18.5$  kg/m<sup>2</sup>, with the exception of pregnant women. The project involved twenty-nine hospitals in seven Spanish autonomous regions and nine research groups in CIBER-ESP, the Spanish Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health [9].

### Anthropometrical measurements

The body mass index (BMI) was calculated in the standard way as kg/m<sup>2</sup>. Patients were classified by BMI according to the criteria of the World Health Organization (WHO) and the Spanish Society for the Study of Obesity, with obesity being taken to be a BMI of 30 kg/m<sup>2</sup> or more for both sexes [10, 11].

The CUN-BAE figure was then calculated, using the following equation [8]:

$$\begin{aligned} \% BF = & -44.988 + (0.503 \times age) + (10.689 \times sex) \\ & + (3.172 \times BMI) - (0.026 \times BMI^2) \\ & + (0.181 \times BMI \times sex) - (0.02 \times BMI \times age) \\ & - (0.005 \times BMI^2 \times sex) + (0.00021 \times BMI^2 \times age) \end{aligned}$$

where age was in years, and sex was coded as 0 for men and 1 for women. Obesity was taken to be a percentage of BF  $\geq 25$  % in males and  $\geq 35$  % in women, increments of 5 % being used to divide categories [8, 12, 13].

Subjects were defined as hypertensive (AHT) or as having type 2 diabetes mellitus (DM) if they had previously been diagnosed for either.

### Statistical analyses

Agreement between BMI and CUN-BAE was assessed by means of the Pearson correlation coefficient. The Kappa coefficient and its index of coincidence at 95 % were calculated so as to classify patients as obese or not using both methods of determining obesity. All the analyses involved grouping by sex and into the two age bands of under 50 and 50 plus.

Association of type 2 diabetes mellitus (DM) or arterial hypertension (AHT) to BF was assessed using the

two methods for calculating body fat. The comparative standard adopted was the normal weight category [2, 8], and the level of risk (crude odds ratio, cOR) was calculated for each of the distribution categories. By means of a logistic regression model adjusted odds ratio (aOR) figures were reckoned for the risk of AHT and DM by including in the model details of education, marital status and tobacco and alcohol use. Age was factored into the BMI analyses, but not into CUN-BAE, which already includes it. All these analyses were grouped by sex.

Calculation of the population attributable fraction (AFp) for AHT and DM in the BMI and CUN-BAE categories was on the basis of the following formula expressed as a percentage [14]:

$$1 - \sum_i^k (pd/aOR)$$

where pd is the proportion of those suffering from the ailments at the level of exposure, and aOR is the adjusted odds ratio.

Data analysis was performed with the Stata/SE 13 software package.

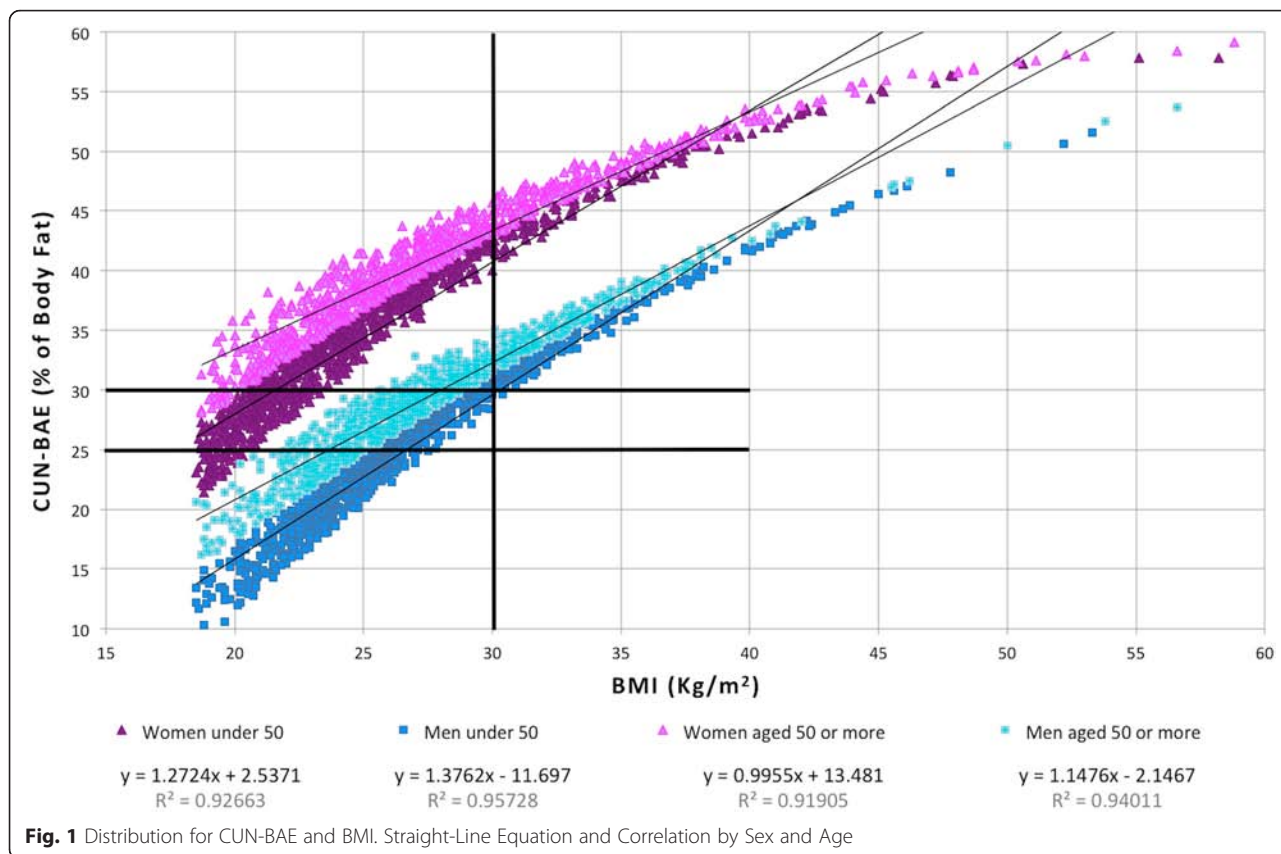
### Data confidentiality and ethical considerations

All information collected was treated as confidential under the observational studies law. The study was approved by the Ethics Committee of the hospitals involved: Clinical Research Ethics Committee, Hospital Costa del Sol; Autonomous Clinical Trials Committee of Andalusia; Clinical Research Ethics Committee, Complejo Asistencial Universitario de León; Clinical Research Ethics Committee, Municipal Institute of Healthcare (CEIC-IMAS); Clinical Research Ethics Committee, Corporación Sanitaria ParcTaulí of Sabadell; Research Committee, Sant Joan de Déu University Hospital; Clinical Research Ethics Committee, Basque Country; Clinical Research Ethics Committee, Doctor Peset University Hospital, Valencia; and, Clinical Research Ethics Committee, Clinical Research Ethics Committee, General Directorate of Public Health, Valencia. Written informed consent was obtained from all patients.

## Results

A total of 3888 patients were studied: 2033 men with an average age of 50.7 years, and 1855 women with an average age of 49.6 years. The average BMI was 26.9 kg/m<sup>2</sup> for the men and 26.3 kg/m<sup>2</sup> for the women. The average CUN-BAE was 27.1 % of BF for the men and 37.6 % for the women.

Figure 1 shows the distribution of BMI and CUN-BAE. From the four groupings depending on sex and age. The correlation between BMI and CUN-BAE was low ( $R^2 = 0.48$ ), but increased considerably when sex was taken into account ( $R^2$  above 0.88 in both sexes).



This improvement was even greater when age (under 50 or 50 plus) was also considered, when R<sup>2</sup> was greater than 0.92 (Table 1).

The degree of agreement measured by the Kappa coefficient for diagnosis of obesity was low (28.7 %), similar for both sexes and somewhat better for those under 50 than the others. This low level of agreement with BMI explains the different prevalence of obesity noted in accordance with the criterion used. In all cases the

prevalence of obesity as based on the estimation of body fat CUN-BAE is three times higher than the BMI would suggest.

Table 2 and Fig. 2 show that as the figures for both BMI and CUN-BAE increased, so did the prevalence of AHT and the aOR values. However, this gradient was more evident with CUN-BAE than with BMI, basically owing to a lesser prevalence of AHT in the normal weight group based on the criterion of estimated body

**Table 1** Correlation and degree of agreement between CUN-BAE and BMI and prevalence of obesity according to sex and age groups

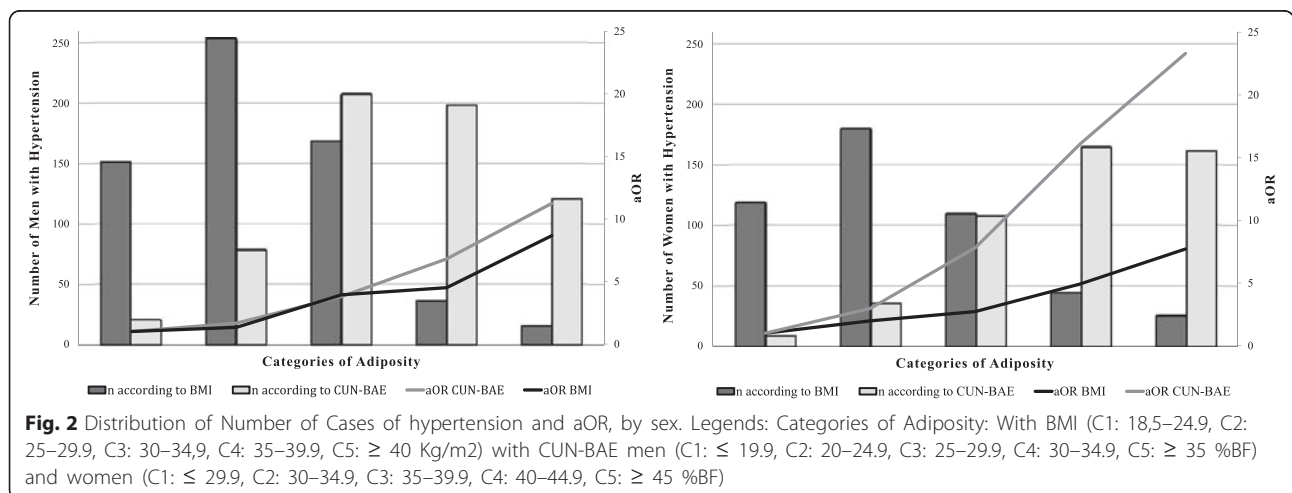
	N	R2	Obesity <sup>a</sup>				Level of Agreement	Kappa	Kappa(%) CI 95 %	
			BMI		CUN-BAE					
			n	%	n	%				
Men										
Total	2033	0.877	435	21.4	1254	61.7	59.7	28.9	26.3	31.6
Under 50	971	0.957	183	18.8	412	42.4	76.4	47.9	42.9	53.0
50 or over	1062	0.940	252	23.7	842	79.3	44.4	15.0	12.6	17.5
Women										
Total	1855	0.915	395	21.3	1150	62.0	59.3	28.5	25.7	31.2
Under 50	921	0.926	134	14.5	367	39.8	74.7	40.9	35.6	46.2
50 or over	934	0.919	261	27.9	783	83.8	44.1	13.9	11.4	16.4

<sup>a</sup>Obesity: BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, CUN-BAE ≥ 25 % body fat in men and 25 % in women  
 Abbreviations: R2 square of the sample correlation coefficient, BMI body mass index, CUN-BAE Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator

**Table 2** Distribution of prevalence and risk of hypertension by sex according to BMI and CUN-BAE

	N	n	Prev	cOR	CI 95 %	aOR <sup>a</sup>	CI 95 %	AFp(%)
<b>Men</b>								
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>								
18.5–24.9	749	152	20.29	1		1		37.00
25–29.9	849	254	29.92	1.68	1.33–2.11	1.33	1.02–1.74	
30–34.9	328	169	51.52	4.17	3.15–5.53	3.93	2.84–5.44	
35–39.9	74	37	50.00	3.93	2.40–6.40	4.50	2.56–7.89	
≥40	33	16	48.48	3.70	1.83–7.49	8.66	3.80–19.39	
<b>CUN-BAE (%BF)</b>								
≤19.9	258	21	8.14	1		1		74.03
20–24.9	521	79	15.16	2.02	1.22–3.35	1.67	1.00–2.80	
25–29.9	631	208	32.96	5.55	3.45–8.93	3.80	2.32–6.21	
30–34.9	415	199	47.95	10.40	6.40–16.90	6.80	4.11–11.25	
≥35	208	121	58.17	15.70	9.29–26.52	11.24	6.54–19.31	
<b>Women</b>								
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>								
18.5–24.9	895	119	13.30	1		1		45.32
25–29.9	565	180	31.86	3.05	2.35–3.96	1.99	1.46–2.71	
30–34.9	259	110	42.47	4.81	3.52–6.58	2.73	1.87–3.98	
35–39.9	86	45	52.33	7.15	4.50–11.39	4.93	2.83–8.58	
≥40	50	26	52.00	7.06	3.93–12.71	7.71	3.80–15.64	
<b>CUN-BAE (%BF)</b>								
≤29.9	303	9	2.97	1		1		89.14
30–34.9	402	36	8.96	3.21	1.52–6.78	2.97	1.34–6.57	
35–39.9	464	108	23.28	9.91	4.93–19.90	7.82	3.71–16.49	
40–44.9	389	165	42.42	24.06	12.03–48.12	16.10	7.63–33.99	
≥45	297	162	54.55	39.20	19.44–79.06	23.30	10.93–49.69	

<sup>a</sup>aOR: BMI (age, educational level, marital status, tobacco and alcohol use); CUN-BAE (educational level, marital status, tobacco and alcohol use)  
 Abbreviations: CI confidence interval, aOR adjusted odds ratio, AFp population attributable fraction, BMI body mass index, CUN-BAE Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator, BF body fat



fat (8.1 % and 3.0 % in men and women respectively) than when based on BMI (20.3 % and 13.3 % in men and women respectively). The AFp of AHT assigned to the two methods of assessing adiposity was found to be double for both men and women for CUN-BAE in comparison with BMI (37.0 % and 45.4 % with BMI; 74.0 % and 89.1 % with CUN-BAE for men and women, respectively). In men this difference is due to the differing distributions of cases with the two methods of evaluating adiposity, and a mixture of this and differences in risks in the case of women.

Table 3 and Fig. 3 show how prevalence and aOR figures for DM increase according to the category of obesity in both sexes for CUN-BAE and in women for BMI. This gradient is more obvious with CUN-BAE than with BMI for men and similar for the two among women, although they yield different distributions. Regarding the AFp of DM the CUN-BAE almost tripled

the attributable percentage in comparison with BMI in men (71.54 % as opposed to 26.19 %), while for women the figure was 50 % higher (65.19 % as opposed to 40.38 %).

## Discussion

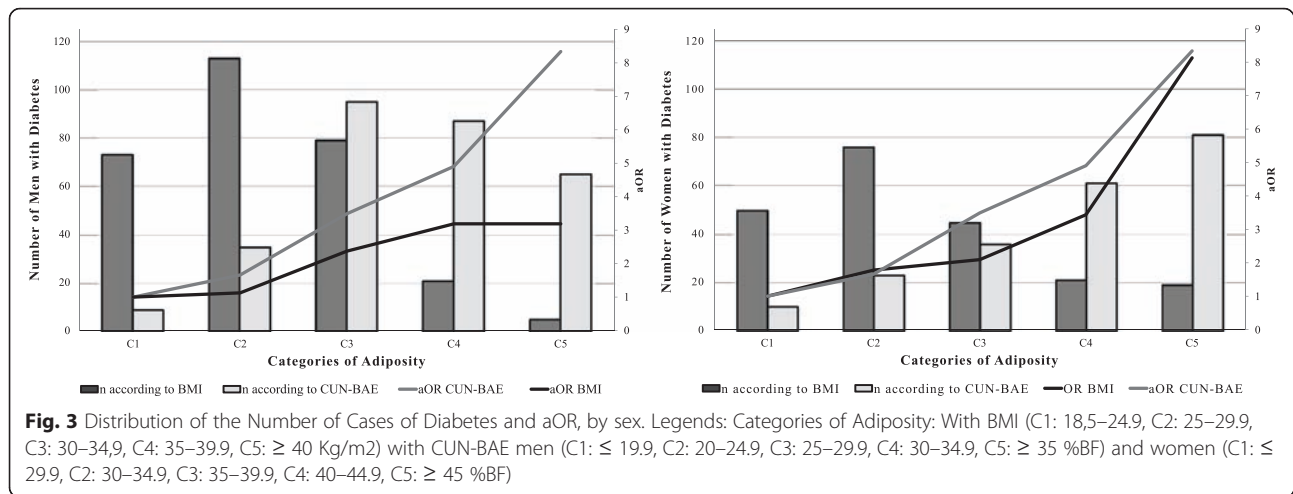
The correlation found between BMI and CUN-BAE in overall analyses was not good ( $R^2 = 0.48$ ). This coincides with the findings of Romero-Corral et al. and Sardinha et al., who also noted a low overall agreement ( $R^2$  of 0.40 to 0.47) between BMI and the percentage of BF assessed by bio-electric impedance [7, 15]. This poor correlation is explained by the fact that adiposity is dependent upon sex and age. It is well known that with the same BMI women and more elderly subjects have a greater percentage of BF [15–18]. This same fact also explains the improvement in correlation when sex, age, or both are factored into the figures. This was also

**Table 3** Distribution of prevalence and risk of diabetes II by sex according to BMI and CUN-BAE, 2009–2011

	N	n	Prev	cOR	CI 95 %	aOR <sup>a</sup>	CI 95 %	AFp(%)
MEN								
IMC								
18.5–24.9	749	73	9.75	1		1		26.19
25–29.9	849	113	13.31	1.42	1.04–1.94	1.13	0.80–1.58	
30–34.9	328	79	24.09	2.94	2.07–4.17	2.37	1.62–3.48	
35–39.9	74	21	28.38	2.97	1.80–4.92	3.19	1.83–5.55	
≥40	33	5	15.15					
CUN-BAE								
≤19.9	258	9	3.49	1		1		71.54
20–24.9	521	35	6.72	1.99	0.94–4.21	1.66	0.78–3.55	
25–29.9	631	95	15.06	4.90	2.44–9.87	3.49	1.70–7.16	
30–34.9	415	87	20.96	7.34	3.62–14.86	4.91	2.37–10.14	
≥35	208	65	31.25	12.58	6.08–26.01	8.34	3.96–17.56	
WOMEN								
IMC								
18.5–24.9	895	50	5.59	1		1		40.38
25–29.9	565	76	13.45	2.63	1.81–3.82	1.78	1.20–2.64	
30–34.9	259	45	17.37	3.55	2.31–5.46	2.09	1.33–3.31	
35–39.9	86	21	24.42	5.46	3.09–9.64	3.44	1.86–6.35	
≥40	50	19	38.0	10.36	5.47–19.61	8.13	4.08–16.18	
CUN-BAE								
≤29.9	303	10	3.3	1		1		65.19
30–34.9	402	23	5.72	1.78	0.83–3.79	1.64	0.76–3.54	
35–39.9	464	36	7.76	2.46	1.20–5.04	1.86	0.89–3.87	
40–44.9	389	61	15.68	5.45	2.74–10.83	3.47	1.69–7.13	
≥45	297	81	27.27	10.99	5.57–21.69	6.49	3.16–13.3	

<sup>a</sup>aOR: BMI (age, educational level, marital status, tobacco and alcohol use); CUN-BAE (educational level, marital status, tobacco and alcohol use)

Abbreviations: CI confidence interval, aOR adjusted odds ratio, AFp population attributable fraction, BMI body mass index, CUN-BAE Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator, BF body fat



observed by Gallagher et al., who found an overall correlation  $R^2 = 0.26$ , but when sex and age were taken into account the correlation was much better, with values for  $R^2$  of up to 0.67 [18]. On this point, it should be noted that there was a good coincidence between the correlation figures obtained in studies comparing BMI with directly measured body fat and body fat estimated with CUN-BAE [8, 18–20].

Regarding the classification of obesity, this study opted for BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, regardless of sex or age, since this is the criterion recommended by the WHO, the most extensively used world-wide and by scientific associations in Spain [2, 11]. The cut-off point for CUN-BAE was based on the criteria indicated by the authors who described the formula for calculating it, and was thus coincident with recommendations in other studies [12, 21]. On the basis of these norms, there is a low level of agreement in classification of obesity between BMI and the percentage of BF estimated by CUN-BAE, with a Kappa coefficient of 28.7 %. In other publications the Kappa between BMI and percentage of BF was similarly low in women (between 15 % and 30 %), while in men greater variations were noted (between 8 % and 70 %).

In addition to BMI as compared to the percentage of BF, prevalence of obesity estimated with CUN-BAE (61.8 %) was much higher than with BMI (21.35 %). This coincided with other publications in which the prevalences of obesity estimated through the percentage of BF were almost double those yielded by BMI [4, 22] or even up to six times higher [23].

Diabetes and AHT are common ailments clearly related to obesity as a risk factor, which is why we studied their association with the two ways of assessing body fat, to find that estimates of BF according to CUN-BAE were more clearly related to AHT and DM than results from BMI, just as was noted by Dervaux et al. in the assessment of body fat percentages [24]. The main reason for

this clearer association lies in the lower prevalence of AHT and DM in the normal weight grouping as assigned on the criterion of estimated body fat than as assigned by BMI. Furthermore, the greater number of instances of AHT and DM are to be found in lower-weight categories according to BMI, while with CUN-BAE they are present in a smaller number of individuals. Other studies have also shown a better correlation of CUN-BAE with other biological markers of cardiovascular and metabolic diseases [8, 25].

The final result, the disparity in aOR and essentially in the distribution of patients according to BMI or CUN-BAE, comes down to the great differences observed in the attributable portion of the population for AHT or DM on the basis of quantity of body fat. Indeed, the fact that the majority of patients had high percentage of BF, while with BMI they were assigned to lower categories, goes a long way towards explaining the total number of cases attributed to higher than normal weight. In almost all instances the classification of patients according to CUN-BAE almost doubled the AFp relative to classification in accordance with BMI. It may also be of some relevance that the reference group with BMI (normal weight) is a very broad grouping in which risk may be expected not to be homogeneous, in the sense that individuals in the upper part of the range might present a risk more like that of the over-weight than that of the lower part of the normal weight spectrum. All of this may cast a doubt upon estimates made of portions or fractions of the population and cases of AHT and DM attributable to obesity as a function of BMI [26, 27], so that the real impact of obesity in these pathologies may be much greater than assumed.

CUN-BAE has been proposed as a substitute for the BMI. Few studies have assessed its usefulness for classifying obesity or determining obesity-related cardiovascular risks. Nevertheless such studies as have been carried



out report the same phenomenon as we do here, showing that CUN-BAE classes a greater number of subjects as obese and therefore greatly reduces the number of individuals in the reference category [28–30].

One possible limitation is that the highest adiposity category in men was established to avoid a sample size problem. Furthermore, in our findings the sample may not have been representative of the population as a whole: the subjects were patients admitted to hospital or making use of health services for various reasons, so the prevalence of obesity and of AHT and DM was higher than in the population in general [31, 32]. However, the aOR observed in relation to BMI for AHT and DM was very similar to that reported in another study [26].

## Conclusions

Although the overall correlation between BMI and the BF estimator was not good, it improved when sex and age were taken into account.

There is a low level of agreement in accordance with the criterion used. The prevalence of obesity as based on estimation of body fat is the three times higher than the BMI would suggest, which could lead to an underestimation of the prevalence of obesity.

CUN-BAE showed links with hypertension and diabetes mellitus, and presented a better gradient than BMI did. The AFp for AHT was double when assessed with CUN-BAE as compared to BMI, while for DM it was more than 50 % higher. This brings into question the reliability of calculations undertaken to assess the impact of obesity on these pathologies.

## Abbreviations

AFp: population attributable fraction; AHT: arterial hypertension; BF: body fat; BMI: body mass index; CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - Body adiposity estimator; DM: diabetes mellitus; WHO: World Health Organization.

## Competing interest

The authors declare that they have no competing interests

## Authors' contributions

VM directed the study; VM and VDB analysed the data and wrote the manuscript, AD JC PG NS MDR AJM TFV JA AC FGC JMM JMQ and the CIBERESP Working Group conceived, performed and designed the study; and AD JC PG NS MDR AJM TFV JA AC FGC JMM JMQ contributed to the supervision of the study and critical analysis of the article. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

We thank the physicians of the Sentinel Network of the participating Spanish regions and the study interviewers for their help and collaboration. Funding: This study was supported by the Ministry of Science and Innovation, Carlos III Institute of Health, Programme of Research on Influenza A/H1N1 (Grant GR09/0030), and the Catalan Agency for the Management of Grants for University Research (AGAUR Grant number 2009/SGR 42). Verónica Dávila-Batista: Predoctoral contract financed by the Ministry of Education of the Junta de Castilla y León and the European Social Fund. The other members of the CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group are: Andalusia: Ernestina Azor, Jerónimo Carrillo, Rosa Moyano, Juan Antonio Navarro, Manuel Vázquez, Francisco Zafra (Médico Centinela); M<sup>a</sup> Fe Bautista Martín, Jose M<sup>a</sup> Navarro, Irene Pedrosa

Corral, Mercedes Pérez Ruiz (Laboratorio de Referencia de Gripe); Virtudes Gallardo, Esteban Pérez (Servicio de Epidemiología), José Ramón Maldonado (Hospital de Torrecárdenas), Áurea Morillo (Hospital Virgen del Rocío), M<sup>a</sup> Carmen Ubago (Hospital Virgen de las Nieves). Castile and Leon: Demetrio Carriedo, Florentino Díez, Isabel Fernández-Natal, Silvia Fernández (Compl. Asist. Universitario, León); Javier Castrodeza, Carolina Rodríguez, Sonia Tamames (Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León); Pilar Sanz (Universidad de León); Raul Ortiz de Lejarazu (Centro Nacional de Gripe de la Universidad de Valladolid); Alberto Pérez (Servicio de Vigilancia Epidemiológica); Pedro Redondo (Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social); Ana Pueyo, José Luis Viejo (Complejo Asistencial de Burgos). Catalonia: Jordi Alonso (IMIM-Hospital del Mar); Ferrán Barbé (Hospital Arnau de Vilanova); Lluís Blanch, Gemma Navarro (Hospital de Sabadell); Xavier Bonfill, Joaquín López-Contreras, Virginia Pomar, María Teresa Puig (Hospital de Sant Pau); Eva Borràs, Ana Martínez, Núria Torner (Dirección General de Salud Pública); Francesc Calafell (Universitat Pompeu Fabra); Joan Cayla, Cecília Tortajada (Agencia de Salud Pública de Barcelona); I García, Juan Ruiz (Hospital Germans Trias i Pujol); Juan Jose Garcia (Hospital Sant Joan de Deu); Joaquim Gea, Juan Pablo Horcajada (Universitat Pompeu Fabra \_CIBER Enfermedades Respiratorias); Ned Hayes (Hospital Clínic\_CRESIB); Fernando Moraga (Hospital Vall d'Hebrón); Tomas Pumarola (Laboratorio de Referencia de Gripe); Jordi Dorca (Hospital de Bellvitge); Marc Sáez (Universidad de Girona); A Agustí, Antoni Trilla, Ana Vilella (Hospital Clínic de Barcelona), Margetva Baricot, Olatz Garín (CIBERESP). Madrid Community: Ricard Génova, Margarita García Barquero, Elisa Gil, Susana Jiménez, Fernando Martín, María Luisa Martínez, Silvia Sánchez (Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención); Rafael Cantón, Ana Robustillo (Hospital Ramón y Cajal); Carlos Álvarez, Ana Hernandez Voth, Francisco Pozo (Hospital 12 de octubre), José Ramón Paño (Hospital La Paz). Navarre: Antonia Martínez, Leyre Martínez (Inst. de Salud Pública), María Ruiz, Patricia Fanlo, Francisco Gil, Victor Martínez-Artola (Compl. Hosp. Navarra), María Eugenia Ursua, Maitte Sota, María Teresa Virto, Juana Gamboa, Felipe Pérez-Afonso (Médico Centinelas). The Basque Country: Urko Aguirre, Alberto Caspellestegui, Pedro Pablo España, Susana García (Hospital Galdakao); Javier Arístegui, Amaia Bilbao, Antonio Escobar (Hospital Basurto); Itziar Astigarraga, José María Antoñana (Hospital de Cruces); Gustavo Cilla, Javier Korta, Emilio Pérez Trallero (Hospital Donostia), José Luis Lobo (Hospital Txagorritxu), Francisco J. Troya (Hospital de Santiago). Valencia Community: María Morales (Hospital General Universitario).

We would also like to acknowledge Dr Javier Llorca, Javier Gómez-Ambrosi and Dr Gema Frühbeck, for their comments and help.

## Author details

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Interacciones Gen-Ambiente y Salud - Universidad de León (Gigas), León, Spain. <sup>2</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>División de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén, Jaén, Spain. <sup>6</sup>Subdirección de Vigilancia. Comunidad de Madrid, Madrid, Spain. <sup>7</sup>CIBER Enfermedades Respiratorias, Madrid, Spain. <sup>8</sup>Unidad Mixta Genómica y Salud CSISP (FISABIO)-Universitat de València, Valencia, Spain. <sup>9</sup>Servicio de Vigilancia de Andalucía, Sevilla, Spain. <sup>10</sup>Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias, Sondika, Spain. <sup>11</sup>Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>12</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Campus de Vegazana. Universidad de León, 24071 León, Spain.

Received: 28 April 2015 Accepted: 13 January 2016

 [10.1186/s12874-016-0200-9](https://doi.org/10.1186/s12874-016-0200-9)

## References

- Haslam D, James W. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197–209.
- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact sheet N° 311. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed May 21, 2014.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després J. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4):369–81.
- Okorodudu D, Jumean M, Montori V, Romero-Corral A, Somers V, Erwin P, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2010;34(5):791–9.



5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About BMI for Adults. 2015. [http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/index.html](http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html). Accessed March 10, 2015.
6. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev*. 2001;2(3):141–7.
7. Romero-Corral A, Somers V, Sierra-Johnson J, Thomas R, Collazo-Clavell M, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes*. 2008;32(6):959–66.
8. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré J, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012;5(2):383.
9. Domínguez A, Alonso J, Astray J, Baricot M, Cantón R, Castilla J, et al. Factores de riesgo de hospitalización por gripe (H1N1) 2009 y efectividad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en su prevención. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85(1):3–15.
10. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Report of a WHO Consultation. Geneva: Technical Report Series, No. 894; 2000.
11. Salas-Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B, Grupo colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184–96.
12. Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Sierra-Johnson J, Somers VK. Differentiating between body fat and lean mass-how should we measure obesity? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(6):322–3.
13. De Lorenzo A, Deurenberg P, Pietrantuono M, Di Daniele N, Cervelli V, Andreoli A. How fat is obese? *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 1:S254–7.
14. Llorca J, Fariñas-Alvarez C, Delgado-Rodríguez M. Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación. *Gac Sanit*. 2001;15(1):61–7.
15. Sardinha L, Lohman T, Teixeira P, Guedes D, Going S. Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):786–93.
16. Shah N, Braverman E. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e33308.
17. Vasconcelos F, Cordeiro B, Rech C, Petroski E. Sensitivity and specificity of the body mass index for the diagnosis of overweight/obesity in elderly. *Cad Saude Publica*. 2010;26(8):1519–27.
18. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson R, Harris T, Heymsfield S. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996;143:228–39.
19. Jackson A, Stanforth P, Gagnon J, Rankinen T, Leon A, Rao D, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes*. 2001;26(6):789–96.
20. Heydari S, Ayatollahi S, Zare N. Diagnostic value of bioelectrical impedance analysis versus body mass index for detection of obesity among students. *Asian J Sports Med*. 2011;2(2):68–74.
21. Grundy S. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595–600.
22. Pongchaiyakul C, Nguyen T, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Charoenkiattkul S, Pongchaiyakul C. Defining obesity by body mass index in the Thai population: an epidemiologic study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(3):293–9.
23. Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler A, Ortega R. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):355–63.
24. Dervaux N, Wubuli M, Megnier J, Chironi G, Simon A. Comparative associations of adiposity measures with cardiometabolic risk burden in asymptomatic subjects. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):413–7.
25. Haghighatdoost F, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Asgari S, Boshtam M, et al. Assessing body shape index (ABSI) as a predictor for the risk of cardiovascular diseases and metabolic syndrome among Iranian adults. *Nutrition*. 2014;30(6):636–44.
26. Jiang Y, Chen Y, Manuel D, Morrison H, Mao Y. Obesity Working Group. Quantifying the impact of obesity category on major chronic diseases in Canada. *Sci World J*. 2007;7:1211–21.
27. Wilson P, D'Agostino R, Sullivan L, Parise H, Kannel W. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1867–72.
28. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré J, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes*. 2012;36(2):286–94.
29. Zubiaga Toro L, Ruiz-Tovar Polo J, Díez-Tabernilla M, Giner Bernal L, Arroyo Sebastián A, Calpena RR. CUN-BAE formula and biochemical factors as predictive markers of obesity and cardiovascular disease in patients before and after sleeve gastrectomy. *Nutr Hosp*. 2014;30(2):281–6.
30. Fuster-Parra P, Bennasar-Veru M, Tauler P, Yañez A, López-González A, Aguiló A. A comparison between multiple regression models and CUN-BAE equation to predict body fat in adults. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0122291.
31. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011 – 2012. Nota de Prensa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
32. Van Kerkhove M, Vandemaële K, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly C, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001053.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





# Net contribution and predictive ability of the CUN-BAE body fatness index in relation to cardiometabolic conditions

Veronica Davila-Batista<sup>1,2,3,12</sup> · Antonio J. Molina<sup>1,2</sup> · Laura Vilorio-Marqués<sup>1</sup> · Leila Lujan-Barroso<sup>4,5</sup> · Fernanda de Souza-Teixeira<sup>6</sup> · Rocío Olmedo-Requena<sup>3,7</sup> · Jorge Arias de la Torre<sup>3,8</sup> · Lidia García-Martínez<sup>1</sup> · Laura Álvarez-Álvarez<sup>1</sup> · Heinz Freisling<sup>9</sup> · Javier Llorca<sup>3,10</sup> · Miguel Delgado-Rodríguez<sup>3,11</sup> · Vicente Martín<sup>1,2,3</sup>

Received: 16 February 2018 / Accepted: 24 May 2018  
© The Author(s) 2018

## Abstract

**Background** The CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra-Body adiposity estimator) index is an anthropometric index based on age, sex and body mass index (BMI) for a refined prediction of body fatness in adults. CUN-BAE may help detect metabolically unhealthy individuals with otherwise normal weight according to BMI or waist circumference (WC). The aim of this study was to evaluate whether CUN-BAE, independent of its components (BMI, age and sex), was associated with cardiometabolic conditions including arterial hypertension, diabetes mellitus and metabolic syndrome (MetS).

**Methods** The ENRICA study was based on a cross-sectional sample of non-institutionalized men and women representative of the adult Spanish population. Body weight, height, and WC were measured in all participants. The residual of CUN-BAE (rCUN-BAE), i.e. the part of the index not explained by its components, was calculated. The associations of CUN-BAE, rCUN-BAE, BMI and WC with hypertension, diabetes and MetS were analysed by multivariate logistic regression, and the Akaike information criterion (AIC) was calculated.

**Results** The sample included 12,122 individuals. rCUN-BAE was associated with hypertension (OR 1.14, 95% CI 1.07–1.21) and MetS (OR 1.48, 1.37–1.60), but not with diabetes (OR 1.05, 0.94–1.16). In subjects with a BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, CUN-BAE was significantly associated with all three outcome variables. CUN-BAE was more strongly associated with the cardiometabolic conditions than BMI and WC and fit similar AICs.

**Conclusions** The CUN-BAE index for body fatness was positively associated with hypertension, diabetes and MetS in adults independent of BMI or WC. CUN-BAE may help to identify individuals with cardiometabolic conditions beyond BMI, but this needs to be confirmed in prospective settings.

**Keywords** Body fatness · CUN-BAE · BMI · Hypertension · Diabetes · Metabolic syndrome

## Abbreviations

AHT	Arterial hypertension
BF	Body fat
BMI	Body mass index
CUN-BAE	Clínica Universidad de Navarra-Body adiposity estimator, Gómez-Ambrosi equation
DM	Diabetes mellitus
MetS	Metabolic syndrome

rCUN-BAE	CUN-BAE residual was calculated with age and BMI as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variable
rCUN-BAE2	CUN-BAE residual was calculated with age and WC as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variable
WC	Waist circumference

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00394-018-1743-9>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Veronica Davila-Batista  
vdavb@unileon.es

Extended author information available on the last page of the article

## Background

Excess adiposity is estimated to cause 4 million deaths and approximately 4.9% of years of life lost worldwide, and the relationships with cardiometabolic conditions including metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular

diseases are well established [1]. Moreover, the prevalence of obesity is continuing to increase worldwide [2, 3].

In the general population, the most widely used measures to define excess body fatness (BF) are body mass index (BMI) and waist circumference (WC). These anthropometric indicators have been criticized because they do not take into account important factors involved with adiposity, in particular age, sex, or race [3–5]. The use of more accurate methods to assess body fatness in large epidemiological studies, such as dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or air-displacement plethysmography (Bod-Pod) is hampered by high costs. Therefore, there is great interest in accurate and cost-efficient indicators of BF that can predict disease risk better than BMI or WC.

A recently developed alternative anthropometric method that deserves special consideration is the CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator) index. This estimator of percentage of body fat is based on BMI, sex and age of Caucasian subjects [6]. Previous CUN-BAE assessments showed a stronger correlation with cardiovascular risk factors related to adiposity than BMI or WC [7–9]. The CUN-BAE index may help detect individuals who are of normal weight according to BMI, but are metabolically unhealthy [10, 11]. In this regard, the CUN-BAE index has already been used as an anthropometric measure to try to reach a consensus on the definitions of metabolic health [12].

However, since CUN-BAE is based on BMI, sex and age, its relationship with cardiometabolic conditions may be due to the components of this indicator. Knowing whether a composite index, such as the CUN-BAE index, adds a significant predictive ability of cardiometabolic risk apart from its components is relevant.

The aim of this study was to evaluate the independent and net contribution of the body fatness estimator, CUN-BAE, in the prediction of cardiometabolic conditions in Spanish adults.

## Materials and methods

### Study design

This report is based on the Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain (ENRICA study) [13], a cross-sectional study performed between 2008 and 2010 with a national representative sample of 12,948 non-institutionalized adults in Spain. The participants were selected by multistage cluster sampling. First, the sample was stratified by province and municipality size. Then, clusters were randomized by municipalities and census section. Finally, households were selected by random telephone dialling in each section.

For this study, we selected Caucasian participants with complete available anthropometric information (6.4% participants in the ENRICA study were excluded).

### Ethical considerations

All participants signed a written informed consent. The ENRICA study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committees of the University Hospital La Paz in Madrid and Hospital Clínic in Barcelona.

### Study variables

Data on anthropometry, blood pressure and biological samples were collected during two home visits. Further, a telephone interview with a structured questionnaire on lifestyle and other variables of interest was carried out [13].

### Anthropometric measurement

Body weight, height and WC were measured twice in each subject by trained staff according to standard conditions [13, 14] using electronic scales (model Seca 841, precision to 0.1 kg) and portable extendable stadiometers (model Ka We 44,444 Seca). BMI was calculated as weight in kilograms divided by squared height in metres:  $\text{kg/m}^2$ . The classification of BMI was defined by the World Health Organization [2]: normal weight  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , overweight  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  and obesity  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . WC was measured in centimetres using flexible, inelastic belt-type tapes. The standard CUN-BAE was calculated using the equation suggested by Gómez-Ambrosi et al. [7]:  $\%BF = -44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$ , where age is measured in years and sex was codified as 0 for men and 1 for women.

### Outcomes

Blood pressure was measured with validated automatic sphygmomanometers (model Omron M6) according to standardized procedures. In summary, two sets of blood pressure readings (with three measured) were separated by 90 min. Arterial hypertension (ATH) was defined as systolic blood pressure  $\geq 140 \text{ mm Hg}$ , diastolic blood pressure  $\geq 90 \text{ mm Hg}$ , and/or current treatment with an antihypertensive drug [15].

Biochemical markers in blood and urine were obtained after a 12-h fasting period [16]. Diabetes mellitus (DM) was defined following recommendations of the American Diabetes Association [16, 17] as a 12-h fasting serum glucose  $\geq 126 \text{ mg/dl}$ , glycosylated haemoglobin

(HbA1c)  $\geq 6.5\%$ , or treatment with oral antidiabetic drugs or insulin [16, 17].

Serum high-density lipoprotein cholesterol was measured by elimination/catalase using the direct method, and triglycerides were measured using the glycerol phosphate oxidase method (ADVIA de Siemens).

Metabolic syndrome (MetS) includes physiological indicators such as systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg, diastolic  $\geq 85$  mmHg or treatment with antihypertensive medication, impaired glucose (a fasting blood glucose level  $\geq 100$  mg/dL or treatment with antidiabetic drugs), elevated triglycerides ( $\geq 150$  mg/dL), low serum levels of high-density lipoprotein (HDL  $< 40$  mg/dL in men or  $< 50$  mg/dL in women) and abdominal obesity (WC  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women). The diagnosis of MetS was based on the presence of at least three of these five criteria, using the International Diabetes Federation consensus [18].

### Other variables

The following variables were considered as potential confounders: age, sex, education level (categories were based on the Spanish education system: primary school, secondary school, and higher education), civil status (single, married, and separated/divorced/widower), smoking (current, past, and never) and alcohol intake (never drinkers, former drinkers, moderate drinkers, and heavy drinkers).

### Statistical analysis

Descriptive analyses of sociodemographic and lifestyle characteristics, anthropometric data and cardiometabolic disease by sex were carried out using common procedures.

### Estimation of the residual CUN-BAE (rCUN-BAE)

The rCUN-BAE was estimated through the residual method [19, 20]. In a linear model, we regressed the BMI and age as independent variables and the CUN-BAE index as the dependent variable. We then computed the rCUN-BAE: difference between observed CUN-BAE figures and those predicted by the model; by definition, residuals have zero correlation (are orthogonal) with the observed CUN-BAE. The residuals were calculated separately for men and women. Thus, the rCUN-BAE may contribute to the body fat estimator developed by Gomez-Ambrosi independently of the BMI and age elements.

Additionally, residual CUN-BAE values were estimated using WC and age (rCUN-BAE2) to ensure that associations between the percentage of total body fat and outcomes were independent of abdominal body fat.

### Statistical model

We used multivariate logistic regression models to estimate associations of anthropometric measurements (CUN-BAE, BMI and WC) with AHT, DM and MetS. All analyses were a priori stratified by sex. The exposure variables were analysed both on the original scale and per 1-SD increment and, in supplementary analyses, as categorical variables using quartiles. Linear trend tests were performed.

Three different multivariate logistic models were fit separately for each of the three cardiometabolic conditions. For these, a crude model was fit separately for each of the three

**Table 1** Baseline characteristics of the study population

	Men		Women	
	n (5749)	%	n (6373)	%
Education level				
Primary school	1399	24.4	2113	33.3
Secondary school	2614	45.6	2460	38.7
University	1715	29.9	1779	28.0
Civil status				
Single	1504	26.5	1538	24.5
Married	3910	68.9	3829	61.1
Separated/divorced/widower	258	4.6	904	14.4
Smoking				
Current	1670	29.2	1597	25.1
Past	1842	32.2	1222	19.2
Never	2216	38.7	3533	55.6
Alcohol intake				
Never drinkers	1183	21.0	2991	47.9
Ex drinkers	297	5.3	328	5.3
Moderate drinkers	3686	65.3	2689	43.1
Heavy drinkers	480	8.5	234	3.8
Arterial hypertension	2243	39.3	1652	26.2
Diabetes	461	8.1	329	5.2
Metabolic syndrome	1561	27.7	1183	19.0
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>
Age	47.2	16.46	47.7	16.86
CUN-BAE (BF%)	27.4	6.23	37.4	7.32
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5	4.05	26.2	5.08
Waist circumference (cm)	96.8	11.86	85.6	13.38
rCUN-BAE for BMI + age	0.0	0.75	0.0	1.23
rCUN-BAE2 for WC + age	0.0	2.81	0.0	3.36

*BMI* body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

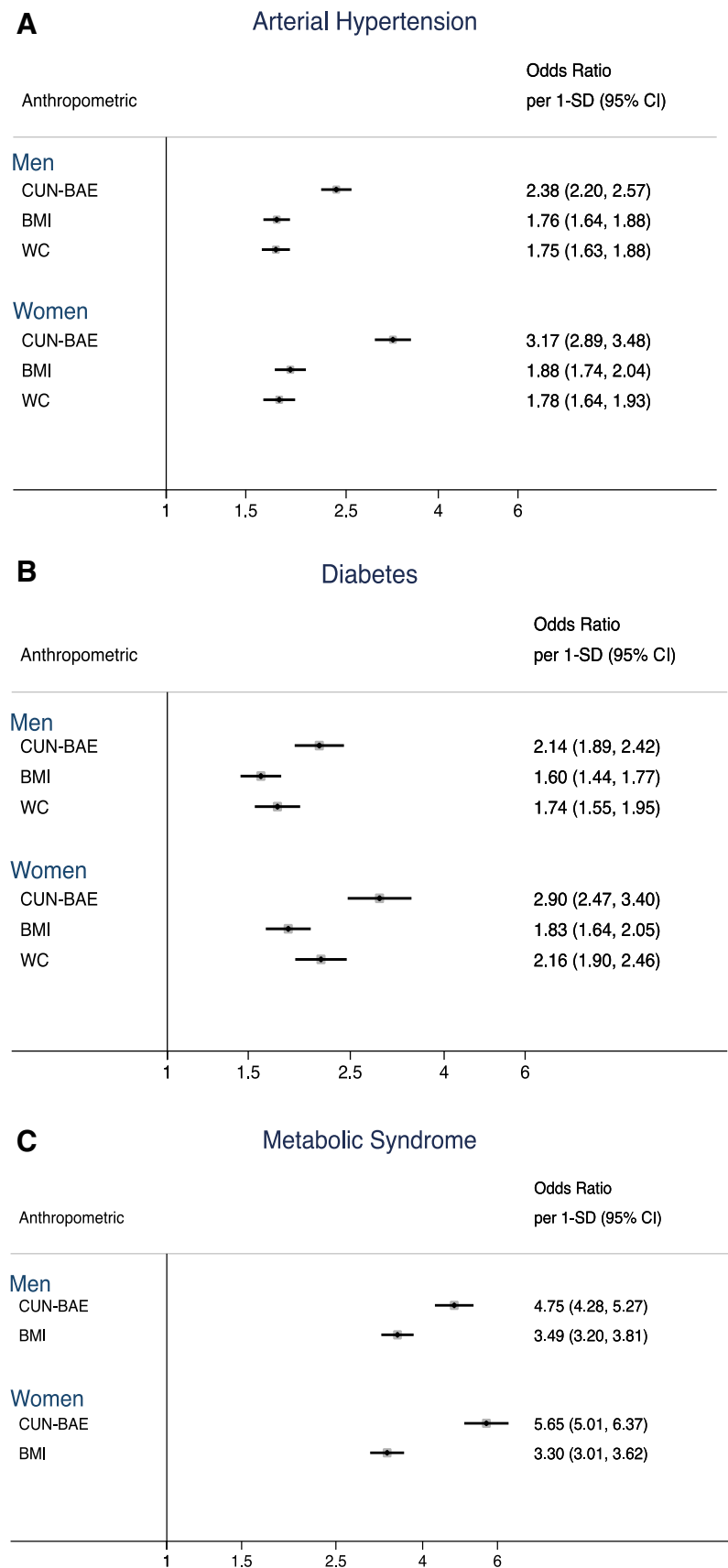
*CUN-BAE* Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator calculated using the Gómez-Ambrosi equation (body fat %)

*WC* waist circumference (cm)

*rCUN-BAE* and *rCUN-BAE2*: residual CUN-BAE and residual CUN-BAE2. Residuals were calculated with separate sex-specific linear regression models with age and BMI or WC as the independent variables and CUN-BAE as the dependent variable

**Fig. 1 Odds ratio for the association per 1-SD increment of standard anthropometric measure with cardiometabolic conditions, by sex.** **a** Odds ratio for the association of anthropometric measures with arterial hypertension. **b** Odds ratio for the association of anthropometric measures with diabetes. **c** Odds ratio for the association of anthropometric measures with metabolic syndrome. Odds ratio (Model 1) was adjusted for age, education level, civil status, alcohol drinker and current smoker; age not into the CUN-BAE analyses were not adjusted for age because age was already included in the CUN-BAE.

*1-SD* One standard deviation, *BMI* body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), *CUN-BAE* Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (body fat %), *WC* waist circumference (cm)



exposure measures, and multivariable models were adjusted for the potential confounders including level of education, civil status, alcohol consumption, smoking status and age for BMI and WC, but without age for CUN-BAE, in which age is already included in the calculation (base Model 1). Additionally, CUN-BAE was analysed within categories of BMI cut-offs.

In a second model, associations of rCUN-BAE together with BMI and age were introduced in combination with confounding variables of base Model 1. Furthermore, in a third model, the rCUN-BAE2, WC and age were considered as independent variables.

Results are reported as multivariable-adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). All reported p values are two-tailed with a statistical significance of  $p < 0.05$ .

Additionally, the Akaike information criterion (AIC) was calculated to determine which model best fits the data.

All analyses were carried out with the Stata/SE 14 software package (College Station, Texas, USA).

## Results

General and anthropometric characteristics of the study population by sex are described in Table 1. The study population consisted of 12,122 adult Spanish Caucasian participants, 5749 men (47.4%) and 6373 women. The mean age was 47.4 years (range: 18–96 years; SD 16.67). In this population 32.4% had ATH, 6.6% had DM and 23.1% had MetS. The BMI and WC mean values for men were higher than those among women. Inversely, CUN-BAE, indicative of adiposity, showed a lower mean of 27.4% fat in men compared to 37.4% in women.

Pearson’s correlations between anthropometric measures, except for residuals, were moderate-to-strong and varied according to anthropometric indicator and sex (Supplementary Table S1).

Figure 1 shows the separate associations between anthropometric measures and cardiometabolic conditions (base Model 1). Standard CUN-BAE, BMI and WC were significantly positively associated with AHT, DM and MetS. The ORs per 1-SD increment of the cardiometabolic conditions were indicative of a strong association with CUN-BAE than with the other anthropometric measures. Statistically significant differences were observed by sex. The ORs per 1-SD

**Table 2** Odds ratio for the association of anthropometric measures, rCUN-BAE and BMI mutually adjusted, with cardiometabolic conditions using the residual method

Model 2	All				Men				Women			
	OR*	95% CI	OR**	95% CI	OR*	95% CI	OR**	95% CI	OR*	95% CI	OR**	95% CI
<b>Arterial hypertension</b>												
rCUN-BAE	<b>1.14</b>	1.07 1.21	<b>1.14</b>	1.07 1.21	<b>1.17</b>	1.05 1.30	<b>1.18</b>	1.06 1.32	<b>1.18</b>	1.09 1.28	<b>1.15</b>	1.06 1.26
BMI	<b>1.15</b>	1.14 1.16	<b>1.15</b>	1.14 1.16	<b>1.15</b>	1.13 1.17	<b>1.16</b>	1.14 1.18	<b>1.15</b>	1.13 1.17	<b>1.14</b>	1.13 1.17
Age	<b>1.08</b>	1.07 1.08	<b>1.08</b>	1.07 1.08	<b>1.06</b>	1.06 1.06	<b>1.06</b>	1.05 1.07	<b>1.10</b>	1.09 1.11	<b>1.10</b>	1.10 1.11
Sex W	<b>0.46</b>	0.41 0.50	<b>0.43</b>	0.39 0.48								
<b>Diabetes</b>												
rCUN-BAE	1.05	0.95 1.16	1.05	0.94 1.16	0.98	0.82 1.18	0.98	0.81 1.17	1.11	0.98 1.27	1.10	0.96 1.26
BMI	<b>1.14</b>	1.11 1.17	<b>1.14</b>	1.11 1.17	<b>1.12</b>	1.08 1.16	<b>1.12</b>	1.08 1.16	<b>1.16</b>	1.12 1.21	<b>1.15</b>	1.11 1.20
Age	<b>1.07</b>	1.07 1.08	<b>1.07</b>	1.06 1.08	<b>1.07</b>	1.06 1.08	<b>1.06</b>	1.05 1.07	<b>1.08</b>	1.07 1.09	<b>1.07</b>	1.06 1.09
Sex W	<b>0.55</b>	0.47 0.64	<b>0.48</b>	0.40 0.59								
<b>Metabolic syndrome</b>												
rCUN-BAE	<b>1.47</b>	1.36 1.59	<b>1.48</b>	1.37 1.60	<b>1.46</b>	1.26 1.70	<b>1.47</b>	1.26 1.72	<b>1.55</b>	1.41 1.70	<b>1.56</b>	1.42 1.73
BMI	<b>1.35</b>	1.33 1.37	<b>1.35</b>	1.33 1.38	<b>1.39</b>	1.36 1.43	<b>1.40</b>	1.36 1.43	<b>1.34</b>	1.31 1.37	<b>1.34</b>	1.30 1.37
Age	<b>1.05</b>	1.04 1.05	<b>1.05</b>	1.04 1.05	<b>1.04</b>	1.03 1.04	<b>1.04</b>	1.03 1.04	<b>1.07</b>	1.06 1.07	<b>1.07</b>	1.06 1.08
Sex W	<b>0.56</b>	0.50 0.62	<b>0.51</b>	0.45 0.57								

ORs\* (residual method) were adjusted for rCUN-BAE, BMI and age (continuous variables) and sex only in the model combining men and women (in all: 0 men, 1 woman)

ORs\*\* (residual method) were adjusted for rCUN-BAE, BMI and age plus sex, educational level, civil status, alcohol drinker and current smoker  
*BMI* body mass index (kg/m<sup>2</sup>), *rCUN-BAE* residual CUN-BAE. Residuals were calculated with separate sex-specific linear regression models with age and BMI as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables

The bold values significance that 95% CI are statistically significant



increment of CUN-BAE were indicative of an association with ATH (OR 1-SD = 2.38, 95% CI 2.20–2.57 in men; OR 3.17, 95% CI 2.89–3.48 in women), DM (OR 2.14, 95% CI 1.89–2.42 in men; OR 2.90, 95% CI 2.47–3.40 in women) and MetS (OR 4.75, 95% CI 4.28–5.27 in men; OR 5.65, 95% CI 5.01–6.37 in women).

Results for the original scale and categorical analyses are shown in Supplementary Table S2. The highest categories of CUN-BAE, BMI and WC (q1 vs q4) were significantly associated with an increase in cardiometabolic conditions, showing similar associations by sex. All categories showed a significant linear trend.

Table 2 shows the associations between rCUN-BAE and the outcomes. The rCUN-BAE, after being mutually adjusted for BMI and age (Model 2), was significantly associated with AHT (OR 1.14, 95% CI 1.07–1.21) and MetS (OR 1.48, 95% CI 1.37–1.60). In contrast, rCUN-BAE was not associated with DM. Supplementary Table 3 shows the results for rCUN-BAE2 accounting for WC and age (Model 3). The OR for rCUN-BAE2 was also indicative

of significant association with AHT and MetS. In addition, rCUN-BAE2 was associated with DM.

A slightly better predictive fit according to AIC was obtained for models using rCUN-BAE2 (Table 3).

Table 4 shows the results of the CUN-BAE analyses within categories of BMI. In subjects with a normal BMI (< 25 kg/m<sup>2</sup>), CUN-BAE was strongly associated with cardiometabolic conditions, with an OR per 1-SD increment of AHT of 6.73 (95% CI 5.29–8.55), OR per 1-SD increment of DM of 4.10 (95% CI 2.43–6.94) and OR per 1-SD increment of MetS of 7.36 (95% CI 4.86–11.16). Additionally, in overweight and obesity BMI categories, CUN-BAE was also significantly positively associated with cardiometabolic conditions (Table 4).

## Discussion

In this representative cross-sectional sample of Spanish adults, we found that CUN-BAE was significantly positively associated with cardiovascular conditions independent of its components (BMI, age and sex). To date, this is the first study to evaluate the net effects of the body fatness estimator CUN-BAE.

The CUN-BAE equation takes into account age, sex and BMI [7]. These classic variables are well established to be consistent cardiometabolic risk factors. In the current study, the residual rCUN-BAE values, together adjusted for BMI, age and sex, were associated with AHT and MetS. Therefore, constant values of the CUN-BAE equation add information, independent of its design components. The rCUN-BAE provided similar estimates in men and women. Both the BMI and rCUN-BAE models had similar adjusted estimates using AIC. However, rCUN-BAE did not have a statistically significant relationship with DM. Most likely, the sum of the elements age, sex and BMI explains the association between CUN-BAE and DM. However, rCUN-BAE2 was associated with all cardiometabolic conditions examined, including a positive association with DM. Thus, the AIC model values were similar, but a little higher in the adjusted models using rCUN-BAE2 than in those using rCUN-BAE, BMI and WC. Other authors observed that CUN-BAE had a strong correlation with metabolic markers such as glucose, HOMA and leptin [6, 9, 21, 22]. Therefore, rCUN-BAE may capture the consequences of excess adiposity, at least AHT and MetS, that are not justified by BMI, sex and age.

In this study, the CUN-BAE equation by Gomez-Ambrosi [6] showed a stronger significant association with the cardiometabolic conditions examined than BMI or WC. Similarly, previous studies have shown that CUN-BAE could be a useful index for cardiovascular conditions [6, 8, 9, 12]. In this line with this, CUN-BAE has been shown to better correlate with BF% than BMI [7, 22, 23].

**Table 3** Post-estimation Akaike information criterion (AIC)

	Men	Women
Arterial hypertension		
CUN-BAE	6295.19	5208.05
BMI	6025.89	4575.70
WC	6061.02	4633.89
rCUN-BAE (for BMI + age)	6019.16	4577.29
rCUN-BAE2 (for WC + age)	6013.32	4575.11
Diabetes		
CUN-BAE	2736.49	1993.09
BMI	2592.34	1902.53
WC	2579.89	1879.17
rCUN-BAE (for BMI + age)	2594.27	1911.56
rCUN-BAE2 (for WC + age)	2579.62	1877.92
Metabolic syndrome		
CUN-BAE	4879.86	4036.39
BMI	4900.97	4029.09
rCUN-BAE (for BMI + age)	4878.84	3955.19
rCUN-BAE2 (for WC + age)	4644.10	3806.55

All models were adjusted for age, education level, civil status, alcohol drinker and current smoker; the standard CUN-BAE analyses were not adjusted for age because age was already increased in the CUN-BAE. Estimate of the odds ratio for the associated of anthropometric measures with cardiometabolic conditions, in agreement with continuous variable models

AIC Akaike information criterion, BMI body mass index (kg/m<sup>2</sup>), CUN-BAE Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator (body fat %), WC waist circumference (cm), rCUN-BAE CUN-BAE residual were calculated with age and BMI as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables, rCUN-BAE2 CUN-BAE residual were calculated with age and WC as the independent variable and CUN-BAE as the dependent variables

**Table 4** Odds ratio for the association of CUN-BAE with cardiometabolic conditions, within BMI categories

CUN-BAE	Categories of BMI								
	< 25 kg/m <sup>2</sup>			25–30 kg/m <sup>2</sup>			≥ 30 kg/m <sup>2</sup>		
	OR	95% CI		OR	95% CI		OR	95% CI	
Arterial hypertension									
All									
Continuous	<b>1.33</b>	1.29	1.38	<b>1.38</b>	1.34	1.43	<b>1.14</b>	1.10	1.17
1-SD	<b>6.73</b>	5.29	8.55	<b>8.14</b>	6.67	9.93	<b>2.30</b>	1.90	2.79
Men									
Continuous	<b>1.26</b>	1.19	1.33	<b>1.33</b>	1.28	1.38	<b>1.10</b>	1.06	1.14
1-SD	<b>4.19</b>	3.03	5.80	<b>5.84</b>	4.63	7.37	<b>1.80</b>	1.41	2.31
Women									
Continuous	<b>1.41</b>	1.33	1.48	<b>1.49</b>	1.41	1.57	<b>1.17</b>	1.12	1.22
1-SD	<b>12.09</b>	8.29	17.63	<b>18.36</b>	12.37	27.24	<b>3.09</b>	2.27	4.21
Diabetes mellitus									
All									
Continuous	<b>1.24</b>	1.14	1.34	<b>1.38</b>	1.30	1.46	<b>1.16</b>	1.12	1.20
1-SD	<b>4.10</b>	2.43	6.94	<b>8.03</b>	5.44	11.85	<b>2.74</b>	2.17	3.45
Men									
Continuous	<b>1.24</b>	1.12	1.39	<b>1.37</b>	1.27	1.47	<b>1.17</b>	1.11	1.22
1-SD	<b>3.89</b>	1.98	7.67	<b>7.05</b>	4.48	11.11	<b>2.61</b>	1.93	3.53
Women									
Continuous	<b>1.23</b>	1.09	1.39	<b>1.38</b>	1.24	1.54	<b>1.16</b>	1.10	1.22
1-SD	<b>4.52</b>	1.86	10.96	<b>10.84</b>	4.91	23.93	<b>2.97</b>	2.04	4.30
Metabolic Syndrome									
All									
Continuous	<b>1.35</b>	1.27	1.44	<b>1.38</b>	1.33	1.43	<b>1.18</b>	1.15	1.22
1-SD	<b>7.36</b>	4.86	11.16	<b>7.90</b>	6.29	9.92	<b>3.04</b>	2.49	3.72
Men									
Continuous	<b>1.23</b>	1.13	1.35	<b>1.33</b>	1.28	1.39	<b>1.17</b>	1.12	1.23
1-SD	<b>3.71</b>	2.14	6.43	<b>6.02</b>	4.59	7.89	<b>2.70</b>	2.07	3.54
Women									
Continuous	<b>1.46</b>	1.33	1.60	<b>1.46</b>	1.37	1.55	<b>1.19</b>	1.14	1.24
1-SD	<b>16.06</b>	8.24	31.29	<b>15.73</b>	10.18	24.30	<b>3.55</b>	2.61	4.83

OR odds ratio (standard multivariable method, Model 1) was adjusted for education level, civil status, alcohol drinker, current smoker and sex

1-SD one standard deviation increment, BMI body mass index (kg/m<sup>2</sup>), %BF percentage of body fat, CUN-BAE Clinica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator, Gómez-Ambrosi equation (body fat %)

Furthermore, we should highlight that body fat is an active endocrine organ that affects the inflammatory state and circulating hormone levels, such as leptin, as well as insulin resistance and levels of triglycerides, cholesterol and oestrogens. Excess adiposity stimulates the inflammatory response of the body, potentially contributing to the creation of an environment that encourages changes associated with these metabolic conditions [3, 24].

The CUN-BAE equation was developed according to the Bod-Pod method to design a better predictor for body fatness. The author's objective in designing the CUN-BAE equation was to develop a better predictor of metabolic health factors and identify a phenotype of metabolically

unhealthy individuals [7]. The individuals who have a normal BMI, but are metabolically unhealthy could be an interesting risk group to identify. In this study, among the individuals identified as non-overweight or non-obese according to BMI cut-off points, increasing CUN-BAE was significantly associated with all cardiometabolic conditions, and this association was stronger in women than in men. In the NHANES study using DXA, CUN-BAE was the best predictor of BF% among the BMI-built equations. Therefore, CUN-BAE has come to be of special consideration as an estimate of BF in non-Hispanic whites and in females [23].

One of the strengths of this study is the representativeness of the sample of the adult population of Spain. In addition,



anthropometric data and blood pressure were acquired for all study participants. In this regard, the ENRICA study has the highest response rate (51%) as evaluated by the European Health Examination Survey [25].

Methodologically, we used the residual method to assess the additional contribution of a composite index apart from its components [19, 26–28]. The estimation of residuals is commonly used to study nutrients adjusted by total caloric intake [19, 29], and now this method is beginning to be more commonly used to examine abdominal vs overall obesity [20, 29–31]. However, the ENRICA study is a cross-sectional study, and the results should be interpreted cautiously due to limitations related to the establishment of the direction of the causal relationship between variables. Further, there could be bias due to confounding variables associated with cardiometabolic condition such as physical activity levels or their diet. Such a bias could be inflated by the high proportion of overweight or obesity in this study if these individuals differed significantly in their activity or dietary behaviour from the source population. However, other national surveys also show that more than half of the adult Spanish population are overweight or obese. Another possible limitation of this study is that the sample included only Caucasian people; therefore, these results may not be applicable to other ethnicities. An inherent limitation of the body fatness estimator CUN-BAE is that the equation was developed using a sample acquired for other purposes, and that most of the individuals included in the study performed a low level of physical activity. Nevertheless, CUN-BAE presented a high correlation with BF measured by DXA in other studies.

## Conclusions

The CUN-BAE index for body fatness was associated with cardiometabolic conditions in adults independent of BMI or WC. CUN-BAE may help to identify individuals with cardiometabolic conditions beyond BMI, but this needs to be confirmed in prospective settings.

**Acknowledgements** We acknowledge Dr Fernando Rodríguez Artalejo for his help and generosity. As well as, we expressed our gratitude with Dr Esther García Esquinas and all members of the ENRICA working group for gifting the project data and collaboration. Verónica Dávila-Batista: predoctoral contract financed by the Junta de Castilla y León (Spain) and the European Social Fund (EDU/1083/2013), and she also has obtained a CIBERESP grant for a stay in international research center.

**Author contributions** VM directed the study; analysed the data: VDB AJM LLB; wrote the manuscript: VDB LVM LGM JAT MD. Conceived, performed and designed the study: VM VDB JLL MD; contributed to the supervision of the study and critical analysis of the article: VM AJM ROR FST LAA HF.

**Funding** The ENRICA study was funded and financed by Sanofi-Aventis. Specific funding for this analysis came from the governmental Spain FIS PI12/1166 and PI11/01379 projects and from the “UAM Chair in Epidemiology and Control of Cardiovascular Risk”.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no competing interests.


**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## References

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators (2017) Health Effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 377:13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
2. World Health Organization (2016) WHO obesity and overweight. Fact sheet 311. Updated June 2016. In: WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 11 Sep 2017
3. Haslam DW, James WPT (2005) Obesity *Lancet* 366:1197–1209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
4. Heymsfield SB, Peterson CM, Thomas DM et al (2016) Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review. *Obes Rev* 17:262–275. <https://doi.org/10.1111/obr.12358>
5. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN et al (2001) Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition* 17:26–30
6. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC et al (2012) Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes* 36:286–289. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.100>
7. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V et al (2012) Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 35:383–388. <https://doi.org/10.2337/dc11-1334>
8. Martín V, Dávila-Batista V, Castilla J et al (2016) Comparison of body mass index (BMI) with the CUN-BAE body adiposity estimator in the prediction of hypertension and type 2 diabetes. *BMC Public Health* 16:82. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2728-3>
9. Vinknes J, Nurk K, Tell E G, et al (2017) The relation of CUN-BAE index and BMI with body fat, cardiovascular events and diabetes during a 6-year follow-up: the Hordaland Health Study. *Clin Epidemiol* Volume 9:555–566. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S145130>
10. Stefan N, Schick F, Häring H-U (2017) Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 26:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
11. Dávila-Batista V, Gómez-Ambrosi J, Fernández-Villa T et al (2016) Escala colorimétrica del porcentaje de grasa corporal según el estimador de adiposidad CUN-BAE. *Atención Primaria* 48:422–423. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.003>
12. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM et al (2013) Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors.

- PLoS One 8:e76188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076188>
13. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P et al (2011) Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Española Cardiol* 64:876–882. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2011.05.023>
  14. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM et al (2012) Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 13:388–392. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x>
  15. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ et al (2012) Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 60(4):898–905
  16. Navarro-Vidal B, Banegas JR, León-Muñoz LM et al (2013) Achievement of cardiometabolic goals among diabetic patients in Spain. A nationwide population-based study. *PLoS One* (4):e61549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061549>
  17. American Diabetes Association (2008) Standards of medical care in diabetes–2008. *Diabetes Care* 31:S12–S54. <https://doi.org/10.2337/dc08-S012>
  18. Alberti KGMM., Eckel RH, Grundy SM et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; *Int Circ* 120:1640–1645
  19. Willett W, Stampfer MJ (1986) Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 124:17–27
  20. Ngueta G, Laouan-Sidi EA, Lucas M (2014) Does waist circumference uncorrelated with BMI add valuable information? *J Epidemiol Commun Health* 68:849–855. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204005>
  21. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC et al (2011) Body adiposity and type 2 diabetes: increased risk with a high body fat percentage even having a normal BMI. *Obesity* 19:1439–1444. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.36>
  22. Amirabdollahian F, Macdonald-Clarke CJ, Lees EK et al (2016) Traditional and novel correlates of adiposity and cardiometabolic risk among young healthy adults in the North West of England. *Proc Nutr Soc* 75:E230. <https://doi.org/10.1017/S0029665116002457>
  23. Cui Z, Truesdale KP, Cai J, Stevens J (2014) Evaluation of anthropometric equations to assess body fat in adults. *Med Sci Sport Exerc* 46:1147–1158. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000213>
  24. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M (2011) Obesity and the Heart. *Rev Española Cardiol* 64:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2010.10.011>
  25. Aromaa A, Koponen P, Tafforeau J et al (2003) Evaluation of Health Interview Surveys and Health Examination Surveys in the European Union. *Eur J Public Health* 13:67–72
  26. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm E et al (1999) Dietary fat and coronary heart disease: a comparison of approaches for adjusting for total energy intake and modeling repeated dietary measurements. *Am J Epidemiol* 149:531–540
  27. McGee D, Reed D, Yano K (1984) The results of logistic analyses when the variables are highly correlated: An empirical example using diet and CHD incidence. *J Chronic Dis* 37:713–719. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(84\)90040-7](https://doi.org/10.1016/0021-9681(84)90040-7)
  28. Savitz DA, Barón AE (1989) Estimating and correcting for confounder misclassification. *Am J Epidemiol* 129:1062–1071
  29. The Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, et al (2011) Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 377:1085–1095. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60105-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60105-0)
  30. Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I et al (2017) Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer* 116:1486–1497. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.106>
  31. Hu FB (2008) *Obesity epidemiology*. Oxford University Press

## Affiliations

Veronica Davila-Batista<sup>1,2,3,12</sup>  · Antonio J. Molina<sup>1,2</sup> · Laura Vilorio-Marqués<sup>1</sup> · Leila Lujan-Barroso<sup>4,5</sup> · Fernanda de Souza-Teixeira<sup>6</sup> · Rocío Olmedo-Requena<sup>3,7</sup> · Jorge Arias de la Torre<sup>3,8</sup> · Lidia García-Martínez<sup>1</sup> · Laura Álvarez-Álvarez<sup>1</sup> · Heinz Freisling<sup>9</sup> · Javier Llorca<sup>3,10</sup> · Miguel Delgado-Rodríguez<sup>3,11</sup> · Vicente Martín<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> The Research Group in Gene-Environment and Health Interactions (GIIGAS), University of León, León, Spain

<sup>2</sup> Instituto de Biomedicina (IBIOMED), University of León, León, Spain

<sup>3</sup> CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

<sup>4</sup> Unit of Nutrition and Cancer, Cancer Epidemiology Research Program, Catalan Institute of Oncology-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>5</sup> Department of Nursing of Public Health, Mental Health and Maternity and Child Health, School of Nursing, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Exercise and Neuromuscular System Research Group, Superior School of Physical Education, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

<sup>7</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada), Complejo Hospitalario Universitario de Granada, University of Granada, Granada, Spain

<sup>8</sup> Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS), Barcelona, Spain

<sup>9</sup> Section of Nutrition and Metabolism, International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO), Lyon, France

<sup>10</sup> Universidad de Cantabria, IDIVAL, Santander, Spain

<sup>11</sup> Universidad de Jaén, Jaén, Spain

<sup>12</sup> Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de León, 24071 León, Spain

