

Original

Una ingesta inadecuada de manganeso podría contribuir a la aparición de resistencia a la insulina en niñas

E. Rodríguez-Rodríguez¹, L. M. Bermejo², A. M. López-Sobaler³, R. M. Ortega^{3*}

¹Sección Departamental de Química Analítica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. ²Instituto de Investigación Sanitaria IdiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España.

Resumen

Objetivo: Estudiar la relación entre la adecuación de la ingesta de manganeso (Mn) y los niveles de glucosa, de insulina y la existencia de resistencia a la insulina en escolares sanos de la Comunidad de Madrid (España).

Material y métodos: Se estudiaron 573 escolares entre 8 y 13 años. La ingesta de energía y nutrientes (entre ellos el Mn) se determinó mediante un registro del consumo de alimentos durante 3 días. La ingesta de Mn se comparó con las Ingestas Adecuadas (IA) existentes para dicho mineral. Los parámetros antropométricos estudiados fueron el peso y la talla y se determinó el índice de masa corporal (IMC) a partir de los mismos. Se determinaron los niveles de insulina y glucosa en ayunas y se calculó el índice HOMA para determinar la presencia de resistencia a la insulina en los escolares.

Resultados: Las niñas con ingesta de Mn inadecuadas (no llegaron a cubrir el 100% de las IA) presentaron, a su vez, mayores niveles de insulina y de HOMA que las niñas con ingestas superiores o iguales al 100% de las IA marcadas. Al tener en cuenta diferentes factores de confusión (ingesta energética, ingesta de hidratos de carbono y lípidos, IMC y edad), se observó una relación positiva y significativa entre la cobertura de las IA de Mn y los niveles de HOMA en niñas.

Conclusión: Se destaca la importancia de cubrir el 100% de las IA de Mn en las niñas con el fin de prevenir la aparición de resistencia a la insulina y una futura diabetes tipo 2.

(Nutr Hosp. 2011;26:965-970)

DOI:10.3305/nh.2011.26.5.5152

Palabras clave: Manganeso. Ingesta inadecuada. Resistencia a la insulina. Escolares.

AN INADEQUATE INTAKE OF MANGANESE MAY FAVOUR INSULIN RESISTANCE IN GIRLS

Abstract

Aim: to study the relationship between an adequate manganese (Mn) intake and glucose, insulin levels and insulin resistance among healthy children from Madrid (Spain).

Materials and methods: 573 schoolchildren between 8 and 13 years old were studied. Energy and nutrients intake (especially Mn) was calculated with a "3-day diet record". Mn intake was compared to Adequate Intakes (AI) for this mineral. Weight and height were measured and body mass index (BMI) calculated. Fasting glucose and insulin were determined and the HOMA index was calculated to establish the presence of insulin resistance in children.

Results: Girls with and inadequate intake (below the 100% of the AI value) had higher insulin and HOMA values than girls with adequate AI values (equal or higher to 100% of AI). Having in mind confounding factors (energy, carbohydrates and lipids intake, BMI and age), a significant positive correlation was found between the contribution of Mn intake to AI and HOMA levels in girls.

Conclusion: It seems important to ensure an adequate Mn intake in girls in order to prevent insulin resistance and diabetes type 2 in the future.

(Nutr Hosp. 2011;26:965-970)

DOI:10.3305/nh.2011.26.5.5152

Key words: Manganese. Adequate intake. Insulin resistance. Schoolchildren.

Correspondencia: Elena Rodríguez Rodríguez.
Sección Departamental de Química Analítica.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
Ciudad Universitaria.
28040 Madrid (España).
E-mail: elerodri@farm.ucm.es

Recibido: 25-XI-2010.

Aceptado: 28-XI-2010.

* Grupo de Investigación UCM 920030.

Introducción

El manganeso (Mn) es un mineral esencial para el organismo ya que interviene en numerosas funciones al formar parte de diferentes metaloenzimas, entre las que se encuentran la superóxido dismutasa, con acción antioxidante, y resulta necesario para la activación de otras muchas enzimas¹.

Aunque hay pocos casos de deficiencia de Mn en humanos, entre los síntomas que se conocen se incluyen retraso en el crecimiento, cambios en los niveles de HDL y glucosa y disminución de la capacidad de reproducción². En este sentido, uno de los temas más estudiado ha sido la relación entre la deficiencia de Mn y la aparición de diabetes, no habiéndose encontrado evidencias suficientes para poder afirmar dicha relación a pesar de que en diferentes investigaciones se ha observado que los pacientes con diabetes suelen presentar deficiencias del mineral³⁻⁵.

Además, y a pesar de que los pacientes diabéticos también presentan niveles de insulina alterados y resistencia a la acción de la misma⁶, existen muy pocos estudios en los que se haya estudiado la relación entre dichos parámetros y la ingesta o el estatus en Mn, habiéndose realizado casi todos ellos en animales de experimentación^{7,8}.

Debido, en parte, a esta falta de información sobre la relación entre la ingesta baja de Mn y la aparición de síntomas clínicos, no existen valores de ingestas recomendadas diarias (RDA) para este mineral en humanos, aunque sí existen valores de ingesta adecuada (IA) que están basados en ingestas medias observadas en población norteamericana⁹.

Ante esta situación, el objeto del presente trabajo fue estudiar la relación entre la adecuación de la ingesta de Mn y los niveles de glucosa, de insulina y la existencia de resistencia a la insulina en escolares sanos de la Comunidad de Madrid.

Material y métodos

Sujetos

Captación de la muestra: Se estudiaron 573 escolares entre 8 y 13 años de edad. Para la selección de los mismos se contactó por teléfono con los directores de diferentes colegios de educación primaria de la Comunidad de Madrid y se les explicó las características e importancia del estudio que pretendía llevarse a cabo. Una vez conseguida la aceptación del director y la asociación de padres y madres de alumnos, se realizó la entrevista con los padres en la que se les explicaron los detalles del estudio, se respondió a sus preguntas y se pidió la autorización firmada. Todos los participantes tomaron parte de forma voluntaria.

Los criterios de exclusión fueron:

- La falta de la autorización firmada para poder formar parte del estudio.

- No aceptar algunas de las condiciones requeridas para realizar el estudio.
- No acudir al colegio los días en los que se realizaron las pruebas y entrevistas.
- Los niños que presentaran alguna patología (endocrina, metabólica, función renal inadecuada...) que por sus características, o gravedad, pudiera contribuir a modificar los hábitos alimentarios (e ingesta de nutrientes).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Facultad de Farmacia (Universidad Complutense de Madrid).

Métodos

Estudio dietético

Se utilizó un "Registro del consumo de alimentos" durante 3 días consecutivos, incluyendo un domingo (de domingo a martes)¹⁰. Los padres de los escolares fueron instruidos para registrar el peso de los alimentos consumidos por sus hijos siempre que fuera posible, debiendo usar medidas caseras (cucharadas, tazas, etc.) cuando no lo fuera.

Además de dicho registro, el lunes y el martes personal entrenado controló la comida ingerida por los niños en el comedor escolar, registrando los alimentos utilizados en la preparación del menú y procediendo a pesar la cantidad servida y los restos dejados por cada niño.

La energía y nutrientes contenida en los alimentos consumidos se calculó usando las "Tablas de Composición de alimentos" existentes¹¹. Los valores obtenidos fueron comparados con los recomendados¹² para determinar la adecuación de las dietas. En el caso del Mn, como no existen valores de ingesta recomendada para población española, se utilizaron las ingestas adecuadas marcadas para población americana⁹. Se utilizó el programa DIAL (Alce Ingeniería, 2004) para procesar toda la información dietética¹³.

El gasto energético teórico se estableció teniendo en cuenta el peso, la edad y el coeficiente de actividad física de cada niño usando las ecuaciones propuestas por el Instituto de Medicina¹⁴.

Para validar los resultados del estudio dietético, se comparó la ingesta energética obtenida con el gasto energético teórico. El porcentaje de discrepancia en lo declarado se determinó utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{Gasto energético}-\text{Ingesta energética}) \times 100}{\text{Gasto energético}}$$

Cuando se utiliza éste método, un valor negativo indica que la ingesta energética declarada es mayor que el gasto energético predicho (probable sobrevaloración) mientras que un valor positivo, indica que la ingesta energética declarada es menor que el energético total predicho (probable infravaloración)¹⁵.

Tabla I
Características de la muestra estudiada en función del sexo

	Total	Niños	Niñas
Energía (kcal)	2.143,9 ± 352,9	2.206,6 ± 352,7***	2.090,3 ± 344,7***
Infravaloración (%)	-2,99 ± 22,29	-2,73 ± 22,11	-3,22 ± 22,47
Hidratos de carbono (g/día)†	217,8 ± 26,7	218,0 ± 28,8	217,6 ± 24,8
Lípidos (g/día)†	100,7 ± 11,4	100,6 ± 12,1	100,9 ± 10,7
Proteínas (g/día)†	83,3 ± 11,7	83,4 ± 11,2	83,1 ± 12,2
Mn (mg/día)†	2,32 ± 1,22	2,30 ± 1,50	2,33 ± 0,92
Contribución a las IA (%)†	134,5 ± 69,3	121,3 ± 78,8***	145,7 ± 57,8***
Contribución < 100% (%)	22,0	37,1	9,1
Peso (kg)	39,26 ± 9,60	38,94 ± 9,64	39,53 ± 9,57
Talla (cm)	143,3 ± 8,7	142,7 ± 8,1	143,7 ± 9,1
IMC (kg/m ²)	18,9 ± 3,3	18,9 ± 3,4	19,0 ± 3,2
% normopeso	70,2	67,1	72,8
% sobrepeso	15,0	14,4	15,5
% obesidad	14,7	18,6	11,3
Insulina (UI/mL)	6,38 ± 5,05	5,7 ± 4,1**	6,97 ± 5,6**
Glucosa (mg/dL)	81,79 ± 10,0	83,2 ± 10,1**	80,6 ± 9,8**
HOMA	1,27 ± 0,89	1,17 ± 0,90*	1,35 ± 0,87*
> 1,6 (p75) (%)	25,8	19,9**	30,8**

†Valores ajustados por la ingesta energética mediante el método de los residuos.

*p < 0,05; **p < 0,01.

p75: percentil 75.

Estudio antropométrico

Todas las medidas fueron realizadas por la mañana en los propios colegios y siguiendo las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud¹⁶.

El peso y la talla se midieron utilizando una balanza electrónica digital (modelo SECA ALPHA, GMBH & Co., Igni, France) (rango: 0,1-150 kg, precisión 100 g) y un estadómetro digital Harpenden (Pfiffter, Carlstadt, N.J., USA) (rango: 70-205 cm, precisión de 1 mm), respectivamente. Las medidas se tomaron con los escolares en ropa interior. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso (kg) entre la talla al cuadrado (m²).

Estudio bioquímico

Las muestras sanguíneas se tomaron por venipuntura después de haber realizado 12 horas de ayuno, entre las 8 y las 9 de la mañana.

La insulina en ayunas se determinó por quimioluminiscencia (Abbott División Diagnósticos, España). Para valorar los niveles de glucosa se utilizó la técnica colorimétrica por el método glucosa oxidasa-peroxidada (Vitros GLU slides, Rochester, New York, USA).

Se calculó el índice HOMA a partir de los valores de glucosa e insulina para determinar el grado de existente de resistencia a la acción de la insulina en los escolares^{17,18} utilizando la siguiente fórmula:

HOMA = glucosa plasmática en ayunas [mmol/l] × insulina sérica en ayunas [mU/l] / 22,5.

Se usó como punto de corte de HOMA para identificar a los individuos con valores elevados el valor de 1,6 (correspondiente al percentil 75 de la población).

De los 573 escolares estudiados, se obtuvo el valor de la insulina de 479, de la glucosa de 536 y se pudo calcular el HOMA de 475.

Análisis estadístico

Se calcularon las medias y desviaciones estándar de todas las variables. Los datos dietéticos se ajustaron a la ingesta energética por el método de los residuos. Las diferencias entre medias fueron establecidas utilizando la prueba de la "t" de Student y en los casos en los que la distribución de los resultados no fue homogénea, se aplicó el test de Mann-Whitney. También se calcularon los coeficientes de correlación lineal entre datos. Para la comparación de variables cualitativas se ha empleado el test de la Chi cuadrado. Para hacer todos los cálculos se ha usado el programa RSIGMA BABEL (Horus Hardward, Madrid). Se consideran significativas las diferencias con p < 0,05.

Resultados

En la tabla I se recogen las características generales de la población total estudiada y en función del sexo.

Tabla II
Diferencias bioquímicas en función de la cobertura de las IA de manganeso[†] en función del sexo

	Niños (n = 264)		Niñas (n = 309)	
	contribución < 100 (n = 98)	contribución ≥ 100 (n = 166)	contribución < 100 (n = 28)	contribución ≥ 100 (n = 281)
Insulina (UI/mL)	5,50 ± 4,07	5,72 ± 4,15	8,17 ± 4,24 ^{a*}	6,77 ± 5,83 ^{a*}
Glucosa (mg/dL)	83,18 ± 10,27	83,12 ± 10,22	82,58 ± 7,79	80,27 ± 9,90
HOMA	1,14 ± 0,88	1,19 ± 0,91	1,68 ± 0,88 ^{a*}	1,29 ± 0,86 ^{a*}
> 1,6 (p75) (%)	13,3 ^{b**}	18,1	42,9 ^{a**b**}	23,5 ^{a*}

[†]Valores ajustados por la ingesta energética.

^adiferencias encontradas dentro del mismo sexo; ^bdiferencias entre niños y niñas.

*p < 0,05; **p < 0,01.

En cuanto a la ingesta de Mn con la dieta, no hubo diferencias en función del sexo y, aunque tanto los niños como las niñas presentaron una contribución media a las IA superior al 100%, dicha cobertura fue mejor en el caso de las niñas (121,3% vs 145,7%; p < 0,001).

Al analizar los niveles de glucosa, insulina y la existencia de resistencia de insulina medida por el índice HOMA, en función de que se alcanzaran (contribución ≥ 100%) o no (contribución < 100%) las IA de Mn, se observó que para los niños no existían diferencias entre dichos parámetros. De forma contraria, las niñas con contribuciones inadecuadas de Mn (< 100%) presentaron, a su vez, mayores niveles de insulina y de HOMA que las niñas con contribuciones a la cobertura de las IA del mineral adecuadas (≥ 100%). Además, el porcentaje de escolares con valores de HOMA elevados (> p75) fue mayor en las niñas con contribuciones bajas que en las niñas con contribuciones adecuadas y, a su vez, mayor que en el grupo de los niños (tabla II).

En relación con lo anterior, aunque no se encontró ninguna relación entre la cobertura de las IA de Mn y los niveles de glucosa o insulina en ninguno de los dos sexos al tener en cuenta diferentes factores de confusión (ingesta energética, ingesta de hidratos de carbono y lípidos IMC y edad) (datos no mostrados), sí se observó una relación positiva y significativa entre la cobertura de las IA de Mn y los niveles de HOMA en niñas al tener en cuenta los factores de confusión anteriormente comentados ($R^2 = 0,2499$; p < 0,001; $\beta = -0,018 \pm 0,0008$; p = 0,025) (fig. 1). Esta relación no fue observada para los niños ($R^2 = 0,2453$; p < 0,001; $\beta = -0,016 \pm 0,0011$; p = 0,161).

Discusión

La ingesta media de Mn en los escolares estudiados (ajustada por la energía, ya que en esta variable hubo diferencias entre niños y niñas) fue similar en niños y niñas y en ambos casos superó las IA existentes para escolares entre 8 y 13 años. Sin embargo, el porcentaje de escolares con ingestas superiores al 100% de las IA fue mayor en el grupo de las niñas que en el de los niños debido a que para las primeras el valor de IA marcado,

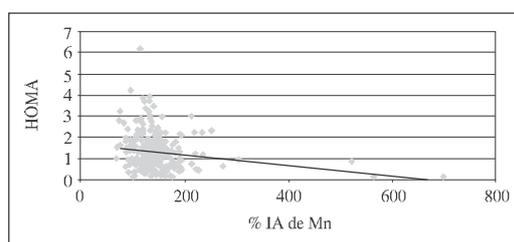


Fig. 1.—Relación entre la contribución de la ingesta de Mn a la cobertura de las IA y los niveles de HOMA-IR en niñas teniendo en cuenta factores de confusión (IMC, ingesta de energía, ingesta de hidratos de carbono, lípidos y edad).

entre los 9 y los 13 años de edad, es menor que para los segundos (1,6 vs 1,9 mg/día)⁹.

Aunque nuestro estudio fue realizado en escolares sanos, que no padecían diabetes, es importante señalar que la aparición de diabetes tipo 2 se debe a un defecto en la secreción de la insulina por parte de las células beta del páncreas¹⁹ que está precedida por una disminución inicial de la respuesta de los tejidos periféricos a la acción de la insulina (lo que se denomina resistencia a la insulina). En este sentido, en el presente estudio se encontró que un porcentaje bastante elevado de escolares (25,8%) tenía cifras de HOMA elevadas (tabla I) y un 4,7% de escolares tenía cifras de HOMA superiores a 3,16 e indicativas de la existencia de resistencia a la acción de la insulina, por lo que, en un futuro, podrían tener un cierto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.

Con respecto a esto último, y al igual que ha sido observado en otros estudios, las niñas presentaron valores medios superiores de HOMA que los niños y hubo un mayor porcentaje de las mismas con resistencia a la acción de la insulina²⁰⁻²². Esta situación podría ser debida a que las primeras llegan antes a la pubertad que los segundos²¹, etapa en la cual se produce una disminución de la sensibilidad a la insulina como consecuencia de los cambios producidos en los niveles de diferentes hormonas^{20,23,24}.

Debido a las diferencias encontradas entre sexos tanto en relación a las IA de Mn como a los parámetros bioquímicos estudiados, en el presente trabajo se han

estudiado de forma separada a los niños de las niñas en vez de hacerlo de forma global.

En este sentido, únicamente en el caso de las niñas se observó que la cobertura a las IA de Mn influía sobre los niveles de insulina y HOMA. Así, las niñas con contribuciones a las IA de Mn iguales o superiores al 100% presentaron menores niveles de insulina y resistencia a la insulina (medida por el índice HOMA) que las niñas que no cubrían el 100% de dichas IA (tabla II, fig. 1).

De manera similar a nuestros resultados, en estudios realizados en animales de experimentación se ha relacionado la deficiencia en Mn con la aparición de una intolerancia a la glucosa similar a la que se produce en los pacientes diabéticos^{7,8} y en muchos estudios realizados en humanos se ha constatado una deficiencia de este mineral en pacientes diabéticos. En un estudio realizado en 59 escolares con diabetes (de $13,2 \pm 3,3$ años de edad), 25 de los cuales presentaban complicaciones microvasculares y 34 no presentaban dichas complicaciones, y 17 escolares sanos (de $13,1 \pm 4,1$ años de edad), se encontró que los escolares que presentaban las complicaciones microvasculares tenían menores cifras de Mn sérico que los escolares sanos ($0,57 \pm 0,09$ vs $0,64 \pm 0,12$ ng/mL; $p = 0,045$)²⁵. También se encontró una menor concentración de Mn en los linfocitos de un grupo de 53 pacientes con diabetes tipo 2 que en los de 50 pacientes sanos²⁶ y en la sangre y el cuero cabelludo de 257 pacientes con diabetes tipo 2 frente a 166 individuos sanos entre 45 y 75 años⁴.

A diferencia de los estudios realizados hasta el momento en humanos, en el presente trabajo todos los individuos eran sanos y no presentaban diabetes tipo 1 ni tipo 2 diagnosticada. Sin embargo, como ya se ha comentado, un elevado porcentaje de los escolares estudiados presentaba resistencia a la insulina, que es un primer paso para la aparición de diabetes. Se ha descrito que el tejido adiposo juega un importante papel en la aparición de dicha resistencia por su capacidad de liberar ciertas adipocinas, como el TNF-alfa, la interleucina 6 (IL-6) y la resistina²⁷. En este sentido cabe destacar que en nuestro estudio, aún teniendo en cuenta el IMC, además de otros factores de confusión que podrían influir en la aparición de resistencia a la insulina, se observó una relación inversa entre la contribución de la ingesta de Mn a la cobertura de las IA y los niveles de HOMA en las niñas (fig. 1).

La asociación encontrada entre la ingesta de Mn y los niveles de insulina y HOMA podría ser debida a la actividad antioxidante del Mn al formar parte de la MnSOD, ya que se ha visto que el aumento del estrés oxidativo y, en concreto, la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS), podrían estar implicados en la aparición de resistencia a la insulina²⁸. De hecho, se ha observado que la enzima MnSOD se relaciona de forma negativa con la presencia de resistencia a la insulina²⁹ y que al dar sustancias miméticas a la MnSOD mitocondrial, se revierte dicha resistencia³⁰. En este sentido, en un estudio realizado en pacientes diabéticos

y en controles sanos, se vio que la actividad de la enzima MnSOD, medida las células sanguíneas de la serie blanca (neutrófilos y linfocitos), era menor en los primeros que en los segundos³¹.

Para concluir, y a modo de resumen, señalar al haber encontrado únicamente en las niñas una asociación entre el Mn y los niveles de insulina y de resistencia a la insulina y porque, además, éstas suelen ser más insulinoresistentes que los niños, habría que incidir en la importancia de cubrir el 100% de las IA de este mineral en este colectivo con el fin de prevenir la aparición de resistencia a la insulina y una futura diabetes tipo 2.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado con la financiación de un proyecto FISS (PI030618) y el Programa de "Creación y Consolidación de Grupos de Investigación de la Universidad Complutense de Madrid, Madrid" (Referencia: GR58/08; Código: 4120787).

Referencias

1. Hathcock JN. Vitamin and Mineral Safety, 2^a ed. Council for Responsible Nutrition: Washington, DC, 2004.
2. Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology* 1999; 20 (2-3): 205-212.
3. Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Scherthanner G, Markt W. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biol Trace Elem Res* 2001; 79 (3): 205-219.
4. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008; 122 (1): 1-18.
5. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Baig JA, Jamali MK, Arain MB, Sarfraz RA, Sheikh HU, Kandhro GA, Shah AQ. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280 (3): 415-423.
6. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, Rewers M. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes* 2010 [Epub ahead of print]
7. Baly DB, Scheidernah JS, García-Welsh AL. Effect of Manganese Deficiency on Insulin Binding, Glucose Transport and Metabolism in Rat Adipocytes. *The Journal of Nutrition* 1990; 120 (9): 1075-1079.
8. Baly DL, Curry DL, Keen CL, Hurley LS. Effect of manganese deficiency on insulin secretion and carbohydrate homeostasis in rats. *J Nutr* 1984; 114 (8): 1438-1446.
9. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 2001; 101 (3): 294-301.
10. Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM. Modelos de cuestionarios para realización de estudios dietéticos en la valoración del estado nutricional. En: Requejo AM, Ortega RM, eds. *Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica en Atención Primaria*. Madrid: Ed. Complutense; 2006; pp. 456-459.
11. Departamento de Nutrición. Tablas de composición de alimentos. En: Ortega RM, López-Sobaler AM, Requejo RM, Andrés

- P, eds. La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional. Madrid: Ed. Complutense, 2008; pp. 15-81
12. Departamento de Nutrición. Ingestas diarias de energía y nutrientes para población española. En: Ortega RM, López-Sobaler AM, Requejo RM, Andrés P, eds. La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional. Madrid: Ed. Complutense, 2008; pp. 82-85.
 13. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Molinero LM. Programa DIAL para valoración de dietas y cálculos de alimentación. Departamento de Nutrición (UCM) y Alce Ingeniería, S.A. Madrid, 2004. Disponible en <http://www.alceingenieria.net/nutricion.htm> (último acceso: Octubre 2010).
 14. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington, DC: National Academy Press, 2005.
 15. Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, López-Sobaler AM, Redondo R, González-Fernández M. Relationship between diet composition and body mass index in a group of Spanish adolescents. *Br J Nutr* 1995; 74: 765-773.
 16. Organización Mundial de la Salud. Report of the WHO expert committee WHO technical report series, No 854. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995.
 17. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507-1511.
 18. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 2002; 49: 975-980.
 19. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2010; 10 (3): 184-191.
 20. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48 (10): 2039-2044.
 21. Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, Bouloubasi Z, Grammatikaki E, Spyridaki A, Hatzis C, Kafatos A, Fragiadakis GA. *Diabet Med* 2008; 25 (1): 65-72.
 22. Hirschler V, Maccallini G, Karam C, Gonzalez C, Aranda C. Are girls more insulin-resistant than boys? *Clin Biochem* 2009; 42 (10-11): 1051-1056.
 23. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50 (11): 2444-2450.
 24. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, Sinaiko AR. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (10): 4817-4820.
 25. Nicoloff G, Mutaftchie VK, Strashimirov D, Petrova C. Serum manganese in children with diabetes mellitus type 1. *Diabetol Croat* 2004; 33 (2): 47-51
 26. Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Scherthanner G, Marktl W. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biol Trace Elem Res* 2001; 79 (3): 205-219.
 27. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp* 2009; 24 (4): 415-421.
 28. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440 (7086): 944-948.
 29. Shin MJ, Park E. Contribution of insulin resistance to reduced antioxidant enzymes and vitamins in nonobese Korean children. *Clin Chim Acta* 2006; 365 (1-2): 200-205.
 30. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, Stocker R, Van Remmen H, Kraegen EW, Cooney GJ, Richardson AR, James DE. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (42): 17787-17792.
 31. Uchimura K, Nagasaka A, Hayashi R, Makino M, Nagata M, Kakizawa H, Kobayashi T, Fujiwara K, Kato T, Iwase K, Shinohara R, Kato K, Itoh M. Changes in superoxide dismutase activities and concentrations and myeloperoxidase activities in leukocytes from patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1999; 13 (5-6): 264-670.