



## ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

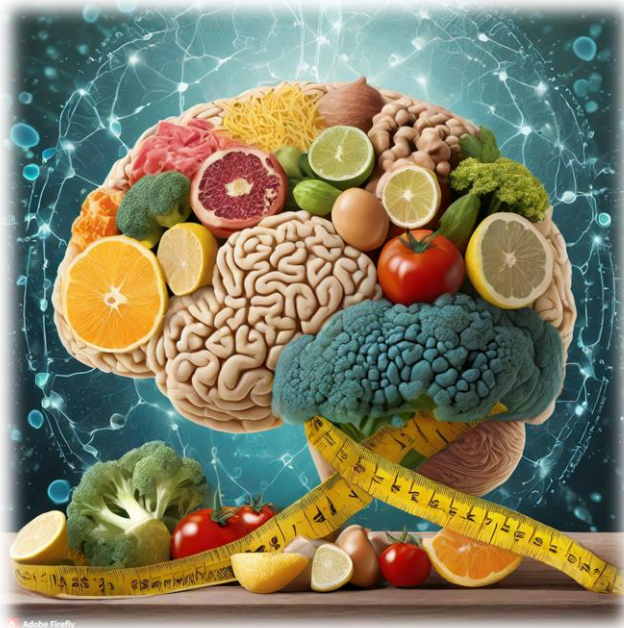
**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

# ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

TESIS DOCTORAL

2024



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

Meritxell Rojo Marticella

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y  
NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE  
ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

TESIS DOCTORAL

dirigida por la Dra. Josefa Canals y la Dra. Victoria Arija

Departamento de Psicología

Programa de Doctorado en Nutrición y Metabolismo



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

DEPARTAMENT DE PSICOLOGIA  
<http://psico.fcep.urv.es>

Carretera de Valls, s/n  
43007 Tarragona  
Tel. +34 977 55 80 75  
Fax +34 977 55 80 88  
a/e: sdpsico@urv.cat

La Dra. Josefa Canals, catedrática en Psicopatología del Niño y el Adolescente del Departamento de Psicología de la URV y la Dra. Victoria Arija Val, catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública del Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la URV,

HACEN CONSTAR:

Que el presente trabajo, titulado “Estado nutricional de niños y niñas con Trastorno por déficit de atención/hiperactividad”, que presenta Meritxell Rojo Marticella para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Psicología de esta universidad.

Tarragona, 8 de febrero de 2024

Las directoras de la tesis doctoral

Dra. Josefa Canals Sans

Dra. Victoria Arija Val



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

*A mi niña interior.*

## Agradecimientos

Hasta la fecha, siempre he sido una persona muy escéptica respecto a lo místico, a las señales, a este tipo de cosas, pero, de un tiempo hacia aquí, esta opinión ha ido virando y mutando, y ahora, sí que creo que la vida, el destino, el universo, o como lo queramos llamar, nos pone situaciones delante, que, aunque a veces, sean duras y no lo veamos en el momento, suelen compartir una finalidad, hacernos crecer, evolucionar.

A mí me gusta llamarlo universo, así que, el universo quiso, o una clienta muy desagradable y un jefe que en ese momento no creyó en mí, que dejara un trabajo muy estable, con el que vivía bien, pero sin calidad de vida y se me estaba llevando la salud mental. Así que, lo dicho, lo dejé y decidí reciclarme para reorientar mi carrera otra vez hacía el mundo de la nutrición, al que hay que reconocer, llegué un poco por casualidad, pero esa es historia para otro día. Para ello, me puse hacer el máster de Nutrición y Metabolismo y decidí escoger la rama de la investigación ya que, no lo tenía explorado y creí que podía ampliar el abanico de posibilidades para futuros trabajos. Y llegó el día. Tocaba buscar un grupo de investigación en el que hacer las prácticas y el trabajo de fin de máster (TFM). Para entonces, mi ahijada, ya estaba diagnosticada de TDAH y me parecía que ella y otros niños y niñas con este trastorno, eran y son, criaturas muy incomprendidas. Al informarme un poco sobre el tema, vi que las medicaciones que suelen tomar, son, muchas veces derivados de metanfetaminas, lo que me impactó de manera importante debido a la naturaleza de este tipo de sustancias. Una cosa llevó a la otra y vi que se

empezaba a estudiar la microbiota intestinal y de cómo esta podía modular el cerebro y viceversa. Así que empecé a buscar grupos de investigación que pudieran trabajar sobre el tema y, el universo, bueno, en realidad fue Paqui Bravo, me dio el contacto de la Dra. Josefa Canals. Después de una pequeña reunión, ya tenía grupo de investigación donde llevar a cabo mis prácticas y el TFM, el grupo de Nutrición y Salud Mental, NUTRISAM. Allí entré en contacto con el interesantísimo mundo de la psicología, aunque por mi *background* de nutricionista no entendía ni la mitad, pero gracias a la paciencia de la Dra. Canals y las otras personas del grupo fui, poco a poco entendiendo un poco más. Después de prácticas presenciales y de no tan presenciales, debido al COVID-19, pude elaborar el TFM y terminar el máster de manera muy satisfactoria, sobre todo teniendo en cuenta que, por lo menos llevaba unos 13 años sin estudiar.

No lo he dicho, pero, cuando dejé el trabajo, mi lema pasó a ser “dónde me lleve la vida”, así que la vida, bueno, ya sabéis que me gusta llamarlo el universo, aunque otra vez hay que decir, que fue la Dra. Canals, me comentó que salían becas para hacer el doctorado en NUTRISAM, y pensé, ¿por qué no?

Así que, hice la solicitud, pero no hubo suerte y quedé segunda. En ese momento me di cuenta en la ilusión que realmente me hacía. Pero gracias al destino, bueno, al universo, o bueno, a la chica que quedó primera y que renunció, accedí a la beca y pude empezar este duro pero maravilloso viaje de 3 años que nos ha llevado hasta este momento.

Hace 3 años, la Dra. Canals, pasó a ser Fina, y creo que alguna vez lo he comentado con alguna de mis compañeras, es un poco como “nuestra madre del trabajo”. Así que Fina, empiezo por ti, gracias por ponernos bajo tu ala y enseñarnos tanto. Primero por confiar y por ver algo en mí que ni yo era capaz de ver. Por enseñarme de psicología, de TDAH y por tener la paciencia de explicarme cada vez que salía el tema, que tratándose la tesis de lo que trata pues, era bastante a menudo, las funciones ejecutivas o los problemas internalizantes o externalizantes, etc. Al final, gracias por tus enseñanzas en la materia y compartir tu conocimiento y pasión por este mundo, pero, sobre todo, por enseñarme a ser curiosa, a ser tenaz, a no desistir, a creer en mí. Y por supuesto, por los momentos de complicidad y de risas, que ha sido duro, sí, pero nos hemos reído muchísimo y eso a mí, me da la vida. También por supuesto agradecerte a ti Victoria, el creer en mí y el compartir tu conocimiento para que podamos crecer, y siempre estar dispuesta a hacerlo con una sonrisa. Gracias por la humanidad que también nos brindas.

Agradecer al equipo con base la Facultad de Medicina de Reus, que ha sido mi segunda casa durante tanto tiempo. Andrés, por tus conocimientos y al resto de compis de fatigas, Josué, Behnaz, Ehsan y Moli (*Girls go wild on the West Coast*), por los miles de ratos compartidos. Y ti Lucía, gracias por todo, amiga.

En esta recta final he vuelto a la Facultad de Psicología, a los orígenes. Miles de gracias a las chicas de psicología por todo lo compartido, que es mucho y de gran valor para mí. Gracias Paula, Núria, Sharan, y en sobre todo esta última etapa, a

Carmen, Fàtima, Susana y Júlia, por sostener, sostener tanto y acompañarme en esta recta final. No tinc paraules, moltíssimes gràcies per tot noies.

A las Cristinas, que coincidí poco, pero compartí mucho y, a Nerea y Esther, casi no hemos coincidido, pero estoy segura que podremos aprender y compartir mucho las unas de las otras de ahora en adelante.

Gràcies mama, papa i Carles per estar sempre allà i ajudar-me sense qüestionar mai res en tot allò que he necessitat. Sé que feia molta por el que deixés la feina, però tot i així sempre vau creure en el meu criteri em vau acompanyar amb amor davant la incertesa compartida del què passaria. Gràcies per creure en mi, i per tot l'amor que sempre m'heu donat. I mireu ara, doctora!!!! Això també és mèrit vostre. A la resta de la família, tiets, tietes, Eva, Júlia, Yolanda. I als qui ja no hi sou però us porto al cor. A tots, us estimo molt.

Als meus amics, la “família escollida”, gràcies per creure en mi i veure'm quan em mireu. Gràcies per l'amor incondicional. Ahir mateix parlava amb un bon amic que l'entorn sempre ens dóna suport quan s'acaba una relació de parella o esdevé algun problema familiar, però que això no sol passar quan s'acaba una relació d'amistat i al final, en la meva experiència personal, son les “ruptures” i els dols que més costen de guarir. Em sento molt afortunada de tenir una xarxa d'amics com la que tinc. Gràcies Xaxi People. I a tu, Free infinit.

Vull agrair també a qui m'està acompanyant en el meravellós viatge que està sent meu procés terapèutic, gràcies Laura, la meva nena interior està super orgullosa i feliç.



Y, por último, pero no menos importante a las personas maravillosas de mi tercera casa, el gimnasio, donde he encontrado de alguna manera, un refugio y paz mental, pero también a personas increíbles, gracias también por verme, acompañarme en este viaje y, por sostenerme en esta recta final.

Y a mí también me doy las gracias, que sí, que el universo ha puesto de su parte, pero que lo mío me ha costado.

Una muy buena amiga un día me dijo” Somos versos sueltos”. Ella sabe el impacto que tuvo esa frase en mí y lo que llegó a significar, y yo, ahora le contesto “pues sí, y vaya pedazo de poema hacemos cuando nos juntamos”.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

# Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>8</b>
1.1. Definición y características clínicas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad.....	10
1.2. Epidemiología del TDAH: datos sobre su prevalencia.....	15
1.3. Factores neurobiológicos en el TDAH.....	17
1.3.1. Estructura y función cerebral.....	17
1.3.2. Bioquímica cerebral .....	18
1.4. Etiología y factores de riesgo .....	20
1.4.1. Factores genéticos.....	20
1.4.2. Factores ambientales.....	21
1.5. Estado nutricional y TDAH .....	29
1.5.1. Estado antropométrico.....	29
1.5.2. Calidad de la alimentación .....	30
1.5.3. Micronutrientes .....	30
1.5.4. Factores que pueden afectar a la antropometría y a la alimentación .....	32
1.5.5. Intervenciones nutricionales .....	33
1.5.6. Microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro .....	41

<b>2. Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>53</b>
2.1. Hipótesis.....	55
2.2. Objetivos .....	55
2.2.1. Objetivos principales: .....	55
2.2.2. Objetivos secundarios:.....	55
<b>3. Metodología .....</b>	<b>58</b>
3.1. Estudio EPINED.....	61
3.1.1. Diseño del estudio y participantes .....	61
3.2. Estudio MetigenADHD.....	65
3.2.1. Diseño del estudio y participantes .....	65
3.3. Estudio PRONED.....	66
3.3.1. Diseño del estudio y participantes .....	66
3.4. Metodología de evaluación psicológica y nutricional .....	69
3.4.1. Instrumentos de evaluación psicológica.....	69
3.4.2. Instrumentos de evaluación nutricional .....	74
3.5. Análisis estadístico.....	77
<b>4. Resultados.....</b>	<b>80</b>
Do children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Follow a Different Dietary Pattern than That of Their Control Peers?.....	82
Resumen .....	83

Publicación .....	85
Anthropometric status of preschoolers and elementary school children with ADHD: preliminary results from the EPINED study .....	101
Resumen .....	102
Publicación .....	104
Effect of probiotics on the symptomatology of autism spectrum disorder and/or attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents .....	114
Resumen .....	115
Publicación .....	118
<b>5. Discusión .....</b>	<b>181</b>
5.1. Metodologías utilizadas .....	183
5.2. Estado nutricional.....	187
5.3. Intervención nutricional .....	196
5.4. Fortalezas y limitaciones .....	200
5.5. Líneas de futuro.....	201
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>204</b>
<b>7. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>209</b>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## Resumen

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

La Organización Mundial de la Salud define los trastornos del neurodesarrollo como condiciones que afectan el comportamiento y la cognición, dificultando la adquisición y ejecución de funciones específicas. Estos incluyen el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El TDAH, identificado como uno de los trastornos mentales más comunes en la infancia, persiste en la vida adulta. La prevalencia global del TDAH en niños y adolescentes se sitúa entre el 2% y el 7%, con un posible 5% adicional subclínico. La prevalencia varía según la edad y el sexo, siendo más común en niños que en niñas. Los patrones alimentarios poco saludables y la impulsividad asociada al TDAH pueden contribuir a la obesidad y otros problemas de salud. Se ha observado una alta comorbilidad clínica entre TEA y TDAH, con posibles factores genéticos y ambientales compartidos. La disbiosis intestinal podría influir en la gravedad de los síntomas, lo que ha llevado a investigar intervenciones nutricionales, como la suplementación con probióticos, para mejorar los síntomas en estos pacientes.

La tesis se centra en investigar si los niños con TDAH tienen una dieta menos saludable y una mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad en comparación con niños sin trastornos del neurodesarrollo. Además, se explora la posibilidad de que la administración de probióticos pueda reducir la gravedad de los síntomas en niños con TDAH y TEA, mejorando su calidad de vida. Los objetivos incluyen analizar el estado nutricional de niños con TDAH en comparación con sus pares sin trastornos, y evaluar la eficacia de una intervención nutricional con probióticos en niños y adolescentes con TDAH y TEA.

Esta tesis doctoral se fundamenta en datos recopilados de tres proyectos independientes: EPINED, MetigenADHD y PRONED, los cuales han colaborado estrechamente para alcanzar los objetivos de la investigación. La recolección de datos fue realizada por personal sanitario cualificado, incluyendo psicólogos, psiquiatras y nutricionistas. EPINED ha servido como base, proporcionando datos para los tres proyectos, aunque cada uno ha incorporado enfoques y metodologías distintas, enriqueciendo así el marco de investigación. MetigenADHD se centra en el estudio metagenómico y metabolómico fecal y urinario en busca de marcadores de TDAH, mientras que PRONED es un ensayo clínico de intervención nutricional, explorando el uso de probióticos en niños y adolescentes con TDAH y TEA. La integración de los hallazgos de estos proyectos en la tesis ofrece una perspectiva multidimensional y holística sobre la relación entre la alimentación, la microbiota intestinal y los trastornos del neurodesarrollo.

Como resultado de esta tesis doctoral se han elaborado tres artículos científicos, el primero llamado “*Do children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Follow a Different Dietary Pattern than That of Their Control Peers?*” los resultados muestran que todos los participantes, independientemente del grupo de estudio, necesitan mejorar sus hábitos alimenticios, ya que no cumplían con las recomendaciones dietéticas. Se encontró una relación negativa significativa entre el TDAH y un patrón de alimentación saludable, mientras que hubo una asociación positiva con una dieta similar a la occidental. Además, los niños con la presentación inatenta del TDAH mostraron una menor adherencia (12.2%)

a un patrón alimenticio saludable en comparación con el grupo de control (39.9%). En el segundo llamado, " *Anthropometric status of preschoolers and elementary school children with ADHD: preliminary results from the EPINED study*", se observó que en niños en edad preescolar con TDAH de presentación hiperactivo-impulsivo, se observó mayor estatura y menor relación cintura-altura. En niños de primaria, el TDAH de presentación combinada se asoció con medidas antropométricas más reducidas y un mayor riesgo de bajo peso (19.7%), mientras que los niños con presentaciones inatentas e hiperactivo-impulsivas mostraron mayor sobrepeso/obesidad (56%). La medicación podría afectar negativamente la estatura en niños de primaria con TDAH inatento. Y en el tercero llamado " *Effect of probiotics on the symptomatology of autism spectrum disorder and/or attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents*" se sugirió que los niños que recibieron probióticos experimentaron mejoras en las puntuaciones de hiperactividad/impulsividad en la escala Conners, especialmente aquellos con TEA y niños más jóvenes con TDAH. Los niños con TEA tratados con probióticos mostraron mejoras en la conciencia social. Se observó mejora en el confort para los niños con TEA y en la evitación de riesgos para toda la muestra según las puntuaciones del CHIP-CE. Además, los niños autistas experimentaron una tendencia de mejora en la consistencia de las heces.

Como conclusiones, los participantes con TDAH y sus compañeros control mostraron una dieta de baja calidad, con un consumo insuficiente de frutas, verduras y carbohidratos, y un exceso en carne roja. Los patrones alimentarios

diferían entre los grupos, con los participantes inatentos mostrando una mayor adherencia al patrón occidental, mientras que el grupo control prefería un patrón saludable. Los participantes preescolares con TDAH hiperactivo-impulsivo tenían una estatura más alta, mientras que los de primaria con TDAH combinado tenían medidas antropométricas más pequeñas. Se observó que la intervención nutricional con probióticos podía reducir la hiperactividad/impulsividad, especialmente en niños más jóvenes con TDAH, y mejorar el confort y la consciencia social en niños con TEA.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## **1. Introducción**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## 1.1. Definición y características clínicas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los trastornos del neurodesarrollo como "trastornos conductuales y cognitivos que surgen durante el desarrollo y que dan lugar a dificultades considerables en la adquisición y ejecución de funciones intelectuales, motoras o sociales específicas". Estos trastornos incluyen el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), entre otros trastornos relacionados (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2018). Por su parte, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) identifica el TDAH como uno de los trastornos mentales más prevalentes que se manifiestan inicialmente en la niñez y a menudo persisten en la vida adulta.

Es relevante destacar que la existencia del TDAH impacta directamente en las familias y en el entorno cercano de los niños y niñas afectados. Además, estas dificultades suelen persistir a lo largo de toda la vida, generando un impacto económico tanto en las familias como en la sociedad en su conjunto. Este impacto se manifiesta en forma de crecientes costos relacionados con la educación y la atención médica destinada a los niños con TDAH, así como en los gastos indirectos que recaen sobre sus familias en términos de recursos y tiempo invertidos en la atención y el apoyo (Doshi et al., 2012; Sciberras et al.,

2022). Además, el TDAH puede afectar a la producción laboral y a los ingresos de los adultos con esta condición (Quintero et al., 2018).

La efectividad y la rentabilidad de los tratamientos farmacológicos, están ampliamente probados a corto plazo. Sin embargo, sus resultados en el ámbito educacional, profesional y familiar, no son tan contundentes a largo plazo. Es por ello que existe una búsqueda continua de nuevos tratamientos y/o tratamientos coadyuvantes que mejoren la sintomatología, por ejemplo, mejorando su adherencia en etapas complicadas como puede ser la adolescencia; mejorando la tolerancia a estos fármacos, etc. (L. D. Adler & Nierenberg, 2010; Chang et al., 2019; Posner et al., 2020).

Los dos organismos internacionales que describen los criterios diagnósticos del TDAH son la APA a través del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013) y su texto revisado DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022) (sin cambios en los criterios de diagnóstico), y la OMS a través del *International Classification of Diseases 11th Revision* (ICD-11) (World Health Organization, 2018). Entre los dos estamentos hay consenso y similitud entre los criterios. El TDAH se caracteriza por una sintomatología que engloba la inatención, que hace referencia a la notable dificultad para sostener la concentración en tareas que carecen de un alto grado de estimulación o recompensas frecuentes, manifestándose a través de distracciones y problemas en la organización. En cuanto a la hiperactividad, se caracteriza por una actividad motora excesiva y la incapacidad de permanecer inmóvil, siendo más evidente en situaciones

estructuradas que demandan autorregulación conductual. La impulsividad se manifiesta como una inclinación a actuar de manera inmediata ante estímulos, sin una deliberación previa ni consideración de los riesgos y consecuencias asociadas. Es importante destacar que la proporción y las expresiones particulares de las características relacionadas con la falta de atención y la hiperactividad-impulsividad difieren entre individuos y pueden experimentar cambios a lo largo del desarrollo (American Psychiatric Association, 2013; Murray et al., 2021; Sibley et al., 2022; World Health Organization, 2018). Estas características pueden afectar al funcionamiento y desarrollo, y todo ello puede dar lugar a un bajo rendimiento académico, desafíos en las relaciones interpersonales y problemas de salud mental en los individuos afectados. Este trastorno puede manifestarse de manera diferente según la sintomatología que predomine, por lo que se describen tres presentaciones, la inatenta (TDAH-I), la hiperactiva e impulsiva (TDAH-HI) y la combinada (TDAH-C) (American Psychiatric Association, 2013). Para un diagnóstico clínico completo de TDAH-I o TDAH-HI, se deben dar al menos 6 de los 9 criterios establecidos en niños y adolescentes o, 5 en adolescentes mayores y adultos:

- Presentación predominante de déficit de atención (TDAH-I):
  - o No presta atención en los detalles y/o comete errores en las tareas escolares y en otras actividades por descuido.
  - o Tiene problemas para mantenerse concentrado en tareas y/o actividades, así como en juegos, conversaciones o exámenes.

- Le es difícil escuchar atentamente cuando se le habla.
  - No sigue las instrucciones y no termina la tarea escolar, deberes, tareas del hogar etc. las empieza, pero se desconcentra muy rápido y se despista de muy fácilmente.
  - Tiene problemas para la organización de tareas y trabajos, así como para mantener un orden de sus materiales, no cumple con los plazos de entrega.
  - Evita o no le gustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido como las tareas escolares.
  - A menudo pierde las cosas necesarias para las tareas y actividades o para la vida diaria.
  - Se distrae muy fácilmente con pensamientos y estímulos externos.
  - Se olvida de hacer las tareas del hogar o actividades diarias.
- Presentación predominante de hiperactividad e impulsividad (TDAH-HI):
- Está inquieto, da golpes con las manos o pies o no se mantiene quieto en la silla.
  - No puede permanecer sentado, se mueve y se levanta de manera constante.

- Corre o trepa por sitios no adecuados y cuando no es el momento, se siente inquieto.
- No puede jugar o hacer actividades de ocio en silencio.
- Está en constante movimiento.
- Habla en exceso.
- Da una respuesta antes de que la pregunta haya terminado o acaba frases de sus interlocutores.
- Tiene dificultades tanto para esperar a su turno, como para permanecer en una fila o cola.
- Interrumpe a otros y se entromete con juegos, conversaciones o actividades.

Se habla de TDAH-C cuando se presentan síntomas significativos de ambas presentaciones: mínimo de 12 (o 10) síntomas relacionados con la desatención y H-I.

Esta sintomatología debe iniciarse antes de los 12 años, permanecer de manera persistente durante un mínimo de seis meses y al menos en dos ambientes y contextos distintos, por ejemplo, en el hogar y en el colegio.

En cuanto a la evolución de la sintomatología, se ha observado que esta experimenta variaciones a medida que el individuo avanza en edad. Es importante señalar que la hiperactividad e impulsividad tienden a manifestarse de manera más pronunciada en niños de temprana edad. Por lo tanto, en caso

de que ocurra una remisión de los síntomas, esta suele manifestarse de manera más temprana y rápida en comparación con la remisión de los síntomas de inatención (Biederman et al., 2000; Faraone et al., 2006).

## 1.2. Epidemiología del TDAH: datos sobre su prevalencia

La literatura presenta una gran heterogeneidad respecto a las estimaciones de prevalencia debido a las diferentes metodologías utilizadas en los estudios epidemiológicos. Aun así, diferentes revisiones sistemáticas establecen a nivel global una prevalencia de TDAH en niños y adolescentes que oscila entre el 2 y el 7%, con una media entorno al 5%, y se estima que alrededor de otro 5% podrían ser subclínicos, es decir, que no cumplen con todos los criterios que se requieren para un diagnóstico clínico completo. Al segmentar por rangos de edad, se estima una prevalencia de TDAH en niños de entre 7 y 12 años de un 7.6% y de 5.6% para aquellos con edades comprendidas entre los 12 y los 18 años (Polanczyk et al., 2014; Sayal et al., 2018; Thomas et al., 2015). En cuanto al sexo, es un trastorno más diagnosticado en niños que en niñas con una ratio 2:1 (10%:5%) (Ayano et al., 2023). Por lo que a las diferentes presentaciones respecta, a nivel global, la prevalencia de TDAH-I en niños y adolescentes se ha estimado en un 33.2%, un 30.3% para el TDAH-HI y un 31.4% para el TDAH-C (Salari et al., 2023). Estos datos se han mantenido estables siempre que se hayan utilizado criterios de diagnóstico estandarizados por el DSM-5 y/u ICD-11 (Polanczyk et al., 2014).



A nivel europeo, la prevalencia de TDAH baja hasta un 2.9% (Sacco et al., 2022) y en cambio, en el estado español, los datos proporcionados por el estudio de doble fase EPINED, muestran una prevalencia del 5.5% en niños (3.0% para niños prescolares y 7.7% en niños de primaria), además establece una prevalencia del 3.5% para casos subclínicos (Canals Sans et al., 2021). A nivel nacional, por lo que a las presentaciones respecta, en niños y niñas de entre 4 y 6 años, se ha estimado una prevalencia de TDAH-I del 2.6%, 1.5% para TDAH-HI y finalmente un 1.3% para la presentación TDAH-C (Cerrillo-Urbina et al., 2018). En adolescentes en cambio, una revisión sistemática y meta análisis llevada a cabo con estudios epidemiológicos en España mostró que la presentación combinada es la más común con un 60.2% (Catalá-López et al., 2012).

A nivel autonómico, entre el 2009 y el 2017, la incidencia de este diagnóstico, también se mantuvo estable. La prevalencia de TDAH en Catalunya calculada a través de datos administrativos proporcionados por el Servicio Catalán de Salud, en niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 4 y los 17 años era de 4.06%. Por lo que a la edad respecta, esta prevalencia fue mayor en adolescentes con edades comprendidas entre los 13 y los 17 años (7.28 %), seguidos por el rango de edad directamente inferior con edades entre los 7 y los 12 años (3.47%) y finalmente los niños más pequeños de entre los 4 y los 6 años (0.28%). Respecto al sexo esta prevalencia fue significativamente más alta en niños que en niñas con valores de 5.81% y 2.20%, respectivamente (Pérez-Crespo et al., 2020).

## 1.3. Factores neurobiológicos en el TDAH

### 1.3.1. Estructura y función cerebral

Diversas investigaciones han establecido las diferencias en la estructura cerebral entre niños con TDAH y aquellos que no presentan esta alteración. De manera general, los resultados sugieren que el volumen cerebral de los niños afectados por el TDAH tiende a exhibir una leve disminución. Con relación a estructuras más específicas, se ha observado que el córtex prefrontal presenta un desarrollo potencialmente menos pronunciado en los niños con TDAH. De la misma manera, el caudado, los ganglios basales, la amígdala, el hipocampo y el putamen se mostraron más pequeños, así como un menor volumen intracraneal (Hoogman et al., 2017).

A nivel funcional, el córtex prefrontal desempeña una función crítica en procesos de autorregulación y toma de decisiones, relacionados directamente con el funcionamiento ejecutivo (Moghaddam & Abbas, 2022). Adicionalmente, áreas cerebrales implicadas en la planificación, ejecución de movimientos y control de impulsos, como el caudado y los ganglios basales, también han manifestado diferencias en su actividad en niños con TDAH. Asimismo, se han identificado variaciones en el cuerpo calloso, cuya responsabilidad es la conexión entre los hemisferios cerebrales, lo que podría obstaculizar la comunicación interhemisférica (Hoogman et al., 2017). En lo concerniente a la amígdala, con su papel esencial en la regulación de las emociones, aunque su volumen no parece diferir entre sujetos con y sin TDAH, sí se han observado diferencias

tanto en su estructura a nivel de superficie como en su funcionamiento, reflejándose con una actividad emocional irregular (Plessen et al., 2006; Tajima-Pozo et al., 2018). En relación con el control motor, se han documentado divergencias estructurales en el cerebelo, así como un volumen reducido, que han sido asociados a alteraciones del control motor, inhibición y función ejecutiva (Cundari et al., 2023; Ivanov et al., 2013). Estos hallazgos neuroanatómicos y neuro funcionales proporcionan una comprensión más profunda del TDAH y de su relación con la expresión de las características clínicas del trastorno.

Por otro lado, un meta-análisis elaborado con 196 estudios de neuroimagen en niños y adolescentes con TDAH no pudo concluir que hubiera diferencias estructurales cerebrales entre niños con y sin TDAH, y aunque estos resultados se podrían explicar por la heterogeneidad de las poblaciones clínicas, criterios de inclusión y exclusión, diseños experimentales y procedimientos estadísticos utilizados en los diferentes trabajos de estudio, los autores apuntan a que la patofisiología del TDAH podría residir más en la red de interacciones que en anomalías estructurales de las regiones cerebrales (Samea et al., 2019).

### 1.3.2. Bioquímica cerebral

A nivel neuroquímico, se han identificado diferencias significativas, particularmente en lo que respecta a los neurotransmisores. Se ha observado una posible disrupción en la liberación y recaptación de dopamina en las sinapsis, así como alteraciones en los receptores de este neurotransmisor. Estas alteraciones tienen el potencial de incidir de manera sustancial en la función

cognitiva y en la capacidad de autorregulación de los individuos afectados. Asimismo, se ha documentado un posible estado de hiperactividad en el sistema de dopamina mesolímbica en niños con TDAH, lo cual podría conllevar a una marcada tendencia hacia la búsqueda de recompensa inmediata y una mayor impulsividad. Este sistema está estrechamente vinculado con los mecanismos de recompensa y motivación (Blum et al., 2008; Véronneau-Veilleux et al., 2022; Volkow et al., 2009).

Por otro lado, se han identificado diferencias en la regulación de la norepinefrina, neurotransmisor asociado con la hiperactividad y la falta de atención. Estos desequilibrios en la regulación de este neurotransmisor pueden tener un impacto significativo en los síntomas característicos del TDAH. Aunque no se ha descrito una falta de disponibilidad en la densidad de transportadores o polimorfismos de sus genes (Vanicek et al., 2014), en el sistema de la norepinefrina en el TDAH, sí que se conoce que una alteración en la funcionalidad de los receptores  $\alpha 2A$  puede conllevar a una alteración en el control de los impulsos y en la atención. La hipótesis de que existe una reducción de la función de la dopamina y/o noradrenalina coincide con el mecanismo de acción de algunos fármacos utilizados para tratar el TDAH como el metilfenidato, la anfetamina y la atomoxetina (Sharma & Couture, 2014).

La serotonina (5-HT) también ha sido vinculada con el TDAH (Y. wei Hou et al., 2018), mostrándose elevada en niños, hecho que posiblemente influye en la regulación de las emociones y la impulsividad, así como provocando problemas de conducta (Oades, 2008; Y. Wang et al., 2021). Además, se ha prestado

atención a la relación entre los neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, y los neurotransmisores inhibitorios, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), ya que estudios clínicos y preclínicos han mostrado niveles bajos en las regiones prefrontales cerebrales (Puts et al., 2020; Solleveld et al., 2017).

## 1.4. Etiología y factores de riesgo

Las causas del TDAH no están del todo claras, hecho que conlleva a que sea un campo de investigación en constante estudio. Aun así, se sabe que su etiología es multifactorial e intervienen factores biológicos, principalmente genéticos, pero también ambientales.

### 1.4.1. Factores genéticos

El TDAH, es un trastorno con una heredabilidad estimada entre el 70 y el 80%, lo que confiere a la genética un papel muy importante en su etiología. Para comprobar la magnitud de esta relación, se han hecho estudios en diferentes modelos familiares en los que se ha observado que, la prevalencia de TDAH en padres biológicos de niños con TDAH es de un 18%, tres veces mayor que la observada en padres adoptivos. Además, esta relación se ha ratificado con estudios en los que se ha hecho seguimiento a los hermanos de niños diagnosticados con TDAH observando un mayor índice de fracaso escolar, disfunción neuropsicológica y psicosocial que en los niños sin hermanos con este diagnóstico. Los estudios de gemelos han sido altamente utilizados para estudiar

esta característica del TDAH y en ellos se muestra que los gemelos monocigóticos son más susceptibles de presentar TDAH que aquellos que son dicigóticos (Faraone et al., 1996; Faraone & Larsson, 2019; Kian et al., 2022; Sprich et al., 2000).

Un estudio reciente de análisis de genoma completo, ha establecido 27 loci genéticos significativos que se asocian con el TDAH, implicando ciertos genes concretos en el desarrollo cerebral temprano. Además, se han relacionado con un deterioro cognitivo, como el razonamiento verbal y funciones ejecutivas como la atención (Demontis et al., 2022). Otro estudio ha identificado 247 genes específicos asociados al TDAH. Se mostró que estos exhibían principalmente una mayor expresión en el tejido cerebral, destacando en particular, en las áreas del mesencéfalo, la corteza visual y el lóbulo frontal (Yadav et al., 2021).

#### 1.4.2. Factores ambientales

Estos factores de riesgo ambientales inciden principalmente en el periodo prenatal y perinatal. Trastornos metabólicos de la madre como la diabetes; el consumo de tóxicos, la exposición de tóxicos ambientales y déficits nutricionales durante el embarazo; prematuridad del niño, bajo peso al nacer, complicaciones en el parto que conlleven el uso de instrumentación, se han asociado con el TDAH (Kim et al., 2020; Roigé-Castellví et al., 2020).

#### 1.4.2.1. Estado metabólico de la madre

Recientemente se ha relacionado la diabetes maternal con la patogénesis de los trastornos del neurodesarrollo, En este sentido, se han realizado estudios que exploran la diabetes gestacional como un potencial factor de riesgo para el TDAH en la descendencia. Se ha documentado que la presencia de diabetes pregestacional, es decir, la diabetes que está presente antes del embarazo, conlleva un incremento sustancial del riesgo de TDAH en la progenie, con una elevación del riesgo estimada en un 44% (Guo et al., 2020; Rowland & Wilson, 2021; Zeng et al., 2020).

Varios estudios revelan que, en embarazos con diabetes gestacional, la presencia de obesidad (OB) pregestacional aumenta el riesgo de TDAH en la descendencia, pero no cuando solo se considera la ganancia de peso excesiva durante el embarazo. Esta asociación es significativa cuando la ganancia de peso ocurre con OB pregestacional (Perea et al., 2022). Excluyendo la diabetes, la literatura muestra una relación positiva entre el aumento de peso durante la gestación y trastornos del neurodesarrollo como TEA, discapacidad intelectual (DI) y TDAH (Wu et al., 2023). Un estudio específico indica que el riesgo de TDAH aumenta significativamente con una ganancia de peso lenta en el segundo trimestre y rápida en el tercero (HR ajustado = 1.55, 1.13-2.13) (S. Chen et al., 2023). Además, la OB materna, no el sobrepeso (SP), previo al embarazo, se asocia positivamente con mayor probabilidad de sintomatología de hiperactividad e inatención en niños de 3 a 8 años, incluso después de controlar factores como el estilo de vida y estimulación en el hogar (Dow et al., 2023).

Los resultados de estas investigaciones nos muestran que no sólo el estado metabólico de la madre durante el embarazo está asociado a que exista un mayor riesgo de TDAH en la descendencia, si no que, el estado previo al embarazo es igual o más relevante para que exista este riesgo.

En la búsqueda de biomarcadores que puedan predecir el TDAH se ha estudiado si la presencia de factores inflamatorios como citoquinas, interleucinas y factores de necrosis tumoral, por ejemplo, durante el embarazo, están relacionados con la incidencia de TDAH en la descendencia. Los resultados mostraron una asociación positiva entre la presencia de factores inflamatorios en el tercer trimestre de embarazo y la presencia de TDAH en su descendencia a los 4 y 6 años (Gustafsson et al., 2020).

#### 1.4.2.2. Exposición intrauterina a sustancias tóxicas

La investigación científica ha dedicado una atención considerable al estudio de la exposición intrauterina a diversas sustancias, como el tabaco, en relación con el TDAH (Dong et al., 2018). Esta exposición comprende tanto la exposición activa, cuando la madre embarazada consume tabaco, como la exposición pasiva al humo del tabaco durante el período gestacional. En lo que respecta a la exposición activa al tabaco, se ha evidenciado un aumento significativo en el riesgo de TDAH, particularmente en relación con problemas de atención, aumentando el riesgo en 2.64 veces. Además, la exposición pasiva al humo del tabaco, durante el período gestacional, también se ha asociado con un incremento en el riesgo, de 1.17 veces (Gustavson et al., 2017; Han et al., 2015). Además, se ha mostrado una asociación positiva entre la exposición postnatal al



tabaco y un aumento del riesgo de TDAH en los primeros años de vida (Huang et al., 2021; Lin et al., 2021).

El consumo de alcohol durante el embarazo también ha sido objeto de atención y se ha establecido una relación significativa con un aumento en el riesgo de TDAH, con un incremento de este de 1.55 veces (Han et al., 2015). Estos resultados subrayan la necesidad de prestar una atención especial a los posibles efectos negativos del consumo de alcohol durante el embarazo en el desarrollo del TDAH, ya que se han observado déficits cognitivos y problemas de comportamiento en esta población. Asimismo, la exposición prenatal a otras sustancias, como los opioides y el cannabis, se han asociado con el riesgo de aparición del TDAH (Garrison-Desany et al., 2022). Sin embargo, no se limita a estas sustancias; los estimulantes, tales como las metanfetaminas y la cocaína, generan impactos significativos en el neurodesarrollo, dando lugar a alteraciones estructurales en el cerebro, deficiencias en la capacidad de atención, síndrome de Down, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista, desequilibrios en los niveles de neurotransmisores y diversos déficits estructurales (Etemadi-Aleagha & Akhgari, 2022).

Los contaminantes del aire también han sido objeto de estudio como posibles factores de riesgo para el TDAH. Investigaciones recientes han indicado que la exposición prenatal, así como durante los primeros años de vida, a materia particulada e hidrocarburos policíclicos aromáticos está asociada con el TDAH específicamente con la hiperactividad, y su severidad (Kaur et al., 2023). Además, estudios epidemiológicos también han vinculado la exposición a

metales pesados durante la gestación, como el cadmio y el magnesio, con el riesgo de TDAH (Skogheim et al., 2021).

#### 1.4.2.3. Déficits nutricionales durante el embarazo

En el contexto científico actual, donde se reconoce la importancia de ciertos déficits nutricionales durante el periodo gestacional para la salud de la descendencia, así como su influencia en el desarrollo neuronal y cerebral, no es sorprendente que varios autores hayan investigado la relación entre la alimentación y el TDAH, tanto en las madres gestantes como en la descendencia (Bale et al., 2010). En este sentido, la alimentación ha sido identificada como un posible factor de riesgo ambiental para el TDAH, lo que ha llevado a considerarla como un mecanismo potencial para abordar y mejorar la sintomatología de este trastorno y otros relacionados con el neurodesarrollo.

Durante el embarazo, la alta demanda de nutrientes puede causar déficits nutricionales que afecten el desarrollo fetal. Éstos, pueden interferir con procesos clave como la proliferación celular y la formación de conexiones sinápticas en el cerebro en desarrollo, aumentando así el riesgo de problemas de atención y comportamiento en el futuro. Aunque se han identificado asociaciones entre ciertos déficits nutricionales y el TDAH, no se ha establecido una causa directa. Entre las vitaminas más estudiadas encontramos el folato (ácido fólico es folato artificial), vitamina del grupo B (B<sub>9</sub>) de gran importancia que desempeña un rol esencial en el sistema nervioso del feto ya que está estrechamente implicada en el desarrollo del tubo neural. Además, juega un papel importante en la metilación del ADN, un proceso que regula la actividad

de los genes que se han relacionado con el TDAH (H. Y. Liu et al., 2020; Olstad et al., 2023). Una revisión sistemática sugiere que la suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede disminuir el riesgo de TDAH y otros trastornos del neurodesarrollo como el TEA, en su descendencia (Li et al., 2019). Otra vitamina de este grupo con relevancia en este sentido es la vitamina B<sub>12</sub>, ya que está implicada en la mielinización neuronal, la sinaptogénesis y la síntesis de neurotransmisores. Aunque se ha relacionado su déficit con trastornos del neurodesarrollo, no se ha podido asociar con el riesgo de TDAH en la descendencia (Sourander et al., 2021). En cambio, se ha establecido esta asociación con la vitamina D. En este sentido, en un estudio de casos y controles, se ha visto que niveles bajos de vitamina D (25-OH) en el primer trimestre de embarazo están relacionados con mayor riesgo de TDAH en la descendencia (Sucksdorff et al., 2021).

Por otro lado, en lo que concierne a los minerales, la anemia provocada por un déficit de hierro puede afectar negativamente el desarrollo cerebral del feto, ya que es un nutriente esencial para la producción de neurotransmisores y la mielinización de las neuronas (Abbaspour et al., 2014). Cabe decir que, un estudio reciente ha mostrado que ajustar la dosis de la suplementación de hierro en función de las reservas de la madre va bien para el desarrollo cognitivo del niño y que una suplementación excesiva producida por no tener en cuenta estas reservas puede ser contraproducente (Iglesias-Vázquez et al., 2022).

Respecto al yodo, nutriente esencial para el desarrollo cerebral del feto, algunos estudios han asociado su déficit en la madre gestante con sintomatología de

TDAH, aunque no con el diagnóstico, en la descendencia (Abel et al., 2017; Levie et al., 2020).

Se ha dedicado una atención significativa al estudio de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en relación con el TDAH. Se consideran nutrientes esenciales, ya que el organismo humano no tiene la capacidad de sintetizarlos y depende de fuentes externas, como la dieta y la suplementación, para obtenerlos. Se presentan en el cerebro en concentraciones significativas y ha suscitado un interés creciente debido a sus efectos positivos en la mitigación del estrés oxidativo y sus propiedades antiinflamatorias y anti apoptóticas. Además, se ha observado que los ácidos grasos omega 3 desempeñan funciones cognitivas y conductuales cruciales en diversos trastornos neurológicos (Robertson et al., 2017; Tseng et al., 2023). Así, los ácidos: eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA) y el alfa-linolénico (ALA) son esenciales para las funciones cerebrales. Especialmente el DHA, mayoritario en el cerebro, tiene un papel protector frente al TDAH ya que tiene un gran impacto en la función cognitiva en todas las etapas de la vida e influye en la función de neurotransmisores y las funciones cognitivas (Martinat et al., 2021). Una revisión sistemática reciente muestra, aunque de manera limitada, que la suplementación con omega-3 en madres embarazadas puede mejorar el desarrollo cognitivo de la descendencia (Nevins et al., 2021). Aunque estos ácidos grasos tienen gran relevancia clínica, es muy importante que estos se encuentren en una ratio adecuada con los ácidos grasos omega-6, como por ejemplo el ácido linoleico (LA) y el araquidónico, ya que, aunque tanto los

omega-3 como los omega-6 forman parte de las membranas celulares, tienen funciones fisiológicas opuestas, los primeros promueven la anti inflamación y los segundos son proinflamatorios. Un estudio nacional evidencia que una alta ratio omega-6:omega-3 en el cordón umbilical se han asociado a un aumento del riesgo de TDAH a los 7 años de edad, pero no a los 4 años (López-Vicente et al., 2019).

Cabe decir, pero, que no solo el déficit de nutrientes concretos puede ser factor causal o incrementar el riesgo de TDAH si no que, una mala alimentación en general llevada durante el embarazo puede comprometer el correcto desarrollo del futuro bebé. Dietas altas en alimentos procesados, ricas en azúcares y grasa no saludables, así como pobres en frutas, vegetales y cereales integrales se han asociado a un mayor riesgo de TDAH (Borge et al., 2021).

#### 1.4.2.4. Prematuridad y bajo peso al nacer

La prematuridad y el bajo peso al nacer representan dos características del parto que han sido ampliamente asociadas con el TDAH (Anderson et al., 2021). Numerosos estudios se han enfocado en explorar la relación entre la prematuridad y el TDAH, y los resultados han revelado patrones notables. Se ha observado que a medida que disminuye la edad gestacional en los recién nacidos, aumenta de manera significativa el riesgo de desarrollar TDAH (Franz et al., 2018). Además, algunos investigadores han mostrado que los partos instrumentalizados, frecuentemente partos prematuros, están asociados al TDAH con comorbilidad con otros trastornos mentales (J. Liu et al., 2021).

En lo que respecta al bajo peso al nacer, mientras que algunos autores en investigaciones previas no encontraron una relación significativa entre este y el TDAH (Smidts & Oosterlaan, 2007), en estudios recientes, otros autores han confirmado que el bajo peso al nacer confiere un riesgo aumentado de desarrollar TDAH (Franz et al., 2018). Sin embargo, es importante destacar que esta relación puede verse modulada por otros factores, como el tabaquismo durante el embarazo.

## 1.5. Estado nutricional y TDAH

### 1.5.1. Estado antropométrico

El TDAH es un trastorno que, además de las implicaciones psicológicas evidentes, también puede conllevar consecuencias físicas pudiendo afectar al crecimiento y al peso de niños y adolescentes con TDAH. En este sentido se ha concluido en varias ocasiones que la prevalencia de SP y OB es más alta en población con TDAH que en la misma sin el trastorno, lo que les confiere el papel de condición comórbida de este trastorno. Por ejemplo, la prevalencia de OB en niños pequeños de preescolar, con edades comprendidas entre los 4 y los 6 años es de un 19% (Childress et al., 2022), en niños de primaria y adolescentes, con edades comprendidas entre los 7 y los 18 años, la prevalencia de SP es de un 14.71% en sujetos con TDAH frente un 12.83% en controles y una prevalencia de OB de 6.37% en sujetos con TDAH frente un 3.45% en

controles (Racicka et al., 2018). Hay varias hipótesis no excluyentes entre sí que establecen las causas de esta asociación.

### 1.5.2. Calidad de la alimentación

Evidentemente, la alimentación es un factor con un papel relevante. Los niños con TDAH pueden tener dificultades para regular su alimentación debido a la impulsividad que los caracteriza y a la falta de control. Además, los alimentos escogidos son aquellos ricos en calorías, grasas y azúcares, lo que contribuye de manera extra en la incidencia de SP y/u OB. Diferentes estudios y revisiones muestran que los niños y adolescentes con TDAH, tengan el origen que tengan, tienen mayor adherencia a patrones alimentarios insanos muy poco interesantes nutricionalmente y con alta palatabilidad, como pueden ser los “Western” u occidentales y dulces y, menos a patrones saludables como puede ser la dieta Mediterránea. Estos patrones no saludables suelen estar compuestos por comida no saludable para llevar, carne roja, carnes procesadas, cereales refinados, patatas, snacks salados, refrescos, salsas y aderezos, pastelería y bizcochos (Abbasi et al., 2019; Del-Ponte, Quinte, et al., 2019; Howard et al., 2011; Rios-Hernandez et al., 2017; Salvat et al., 2022; Shareghfarid et al., 2020; S. Yan et al., 2018).

### 1.5.3. Micronutrientes

Numerosos estudios han explorado las posibles asociaciones entre el TDAH y nutrientes específicos. Estos estudios se basan en la premisa de que se han observado deficiencias de ciertos nutrientes en niños con TDAH o que estos

nutrientes están relacionados con estructuras cerebrales cruciales y con el funcionamiento y desarrollo cerebral.

La literatura nos muestra estudios que han observado niveles más bajos de algunos micronutrientes en sangre en niños con TDAH que en sus compañeros de control. En este aspecto, un estudio mostró niveles reducidos de vitamina B<sub>12</sub>, folatos, vitamina B<sub>6</sub>, baja concentración de ferritina, y ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y, concentraciones más elevadas de fósforo inorgánico, de ácidos grasos saturados (AGS) así como una mayor ratio de ácidos omega-6:omega-3 (L.-J. Wang et al., 2019). Los niveles bajos de vitaminas del grupo B se han relacionado con el TDAH y los niveles de severidad en adultos (Landaas et al., 2016), las vitaminas de este grupo, sobre todo la vitamina B<sub>6</sub>, tienen un papel esencial en la formación de neurotransmisores, actuando como cofactor en las reacciones bioquímicas los ciclos interrelacionados del folato y la metionina (Kennedy, 2016). Por lo que a minerales respecta, se ha asociado el déficit de hierro postnatal con síntomas de hiperactividad y con tiempo cognitivo lento mostrando que, a más déficit, más afectación sintomatológica (East et al., 2023). También se ha asociado con el TDAH presentar niveles más bajos de ferritina sérica que de hierro sérico en niños (Y. Wang et al., 2017). Sin embargo, otros autores, concluyen que el nivel bajo de ferritina sérica no es un factor de riesgo para el TDAH (Tang & Wen, 2022).



#### 1.5.4. Factores que pueden afectar a la antropometría y a la alimentación

Otra variable con gran relevancia y que la literatura nos demuestra que puede tener impacto en el crecimiento, es el tratamiento farmacológico. Hay estudios que muestran que la medicación utilizada para el TDAH, como son los estimulantes, el metilfenidato y la lisdexanfetamina, y también los no estimulantes, como la atomoxetina, pueden provocar pérdida de apetito. Los fármacos estimulantes incrementan la dopamina bloqueando sus transportadores, regulando la función ejecutiva y el sistema de recompensa (L. A. Adler et al., 2020; Rosenau et al., 2021). No obstante, también muestran que cuando ese efecto disminuye o se deja la medicación, hay una recuperación del peso, muchas veces mayor de lo que se podría esperar. También se ha visto que la manera en la que se afecta el crecimiento puede variar según el momento en el que se inicie el tratamiento. En la literatura vemos que, si esta medicación se da antes de la pubertad, el crecimiento disminuye, aunque en ocasiones se ha producido un efecto rebote posterior (Deng et al., 2021).

El estilo de vida sedentario, aunque es una problemática común en la población infantil y adolescente (Mateo-Orcajada et al., 2022), en niños con TDAH puede verse acentuado ya que la falta de atención y de concentración también afecta a actividades físicas (Mercurio et al., 2021). Este hecho disminuye el gasto calórico lo que podría conllevar una situación de SP y/u OB.

Por otro lado, un estudio reciente en el que se han analizado los polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la OB, incluyendo el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-cadera (RCC) y la relación cintura-cadera ajustada al IMC que se extrajeron de un estudio de asociación de genoma completo de 694.649 personas de ascendencia europea del consorcio GIANT, ha demostrado una relación bidireccional en la que se asocia de manera positiva el TDAH con la OB, es decir, que la presencia de una implica un aumento de la otra y viceversa (W. Chen et al., 2023).

Por lo que a presentaciones del TDAH se refiere, hay menos literatura al respecto. Este hecho podría deberse a que a menudo, no hay suficiente muestra para hacer un análisis segmentando por presentaciones, o bien, porque no se han considerado factores que podrían influir en la alimentación como, el estatus socioeconómico, los problemas internalizantes, es decir, sintomatología emocional muchas veces comórbida al TDAH, el sexo, la edad, el coeficiente intelectual y la comorbilidad con el TEA (Aparicio et al., 2016; Darmon & Drewnowski, 2008; Roigé-Castellví et al., 2020).

### 1.5.5. Intervenciones nutricionales

Las intervenciones nutricionales que se han estudiado incluyen la suplementación de nutrientes específicos o la implementación de dietas de exclusión de determinados alimentos.

Entre los nutrientes que se han asociado con el TDAH y que se ha estudiado su suplementación encontramos ciertos ácidos grasos, vitaminas, minerales como

el hierro, el cobre, el zinc, el magnesio, el selenio y algunos aminoácidos (Boaz & Kaufman-Shriqui, 2022; Lange et al., 2023).

#### 1.5.5.1. Ácidos grasos poliinsaturados

Estos compuestos muestran una relevancia potencial en el contexto del TDAH ya que algunos estudios de intervención han mostrado resultados beneficiosos y sugieren su suplementación como tratamiento coadyuvante o como tratamiento para familias que rechazan las opciones farmacológicas (Bloch & Qawasmi, 2011). Otros autores han señalado mejoras modestas en la sintomatología nuclear del TDAH, como la inatención y la hiperactividad, a través de la suplementación con omega 3, pero siempre y cuando exista un déficit previo de este (Derbyshire, 2017; Königs & Kiliaan, 2016).

Sin embargo, es importante destacar que las revisiones sistemáticas y los meta-análisis más recientes no han alcanzado un consenso unánime en cuanto a la efectividad de los ácidos grasos omega 3 como tratamiento para el TDAH (Sherzai et al., 2022). Esto subraya la complejidad de la relación entre la nutrición y el TDAH, y destaca la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor el papel de los ácidos grasos omega 3 en el manejo de este trastorno y su variabilidad en la respuesta terapéutica.

#### 1.5.5.2. Vitaminas

Una revisión sistemática exhaustiva que evaluó estudios en los que se administró suplementación de vitamina D a niños con TDAH que estaban siendo tratados con metilfenidato, arrojó resultados prometedores (Gan et al., 2019). Aunque

las mejoras observadas fueron leves, se evidenció una disminución significativa en las puntuaciones relacionadas con la falta de atención, la hiperactividad y la conducta en general. Esto llevó a la conclusión de que la vitamina D podría desempeñar un papel útil como tratamiento coadyuvante en el manejo del TDAH. Es importante señalar que, entre los estudios incluidos en esta revisión, solo uno de ellos midió los niveles séricos basales de vitamina D en los participantes. En este caso, se observó que la mejoría en la sintomatología del TDAH fue más notable en aquellos niños que inicialmente presentaban niveles séricos deficientes de vitamina D (Dehbokri et al., 2019). Esto sugiere que la suplementación podría ser particularmente beneficiosa en casos en los que se detecten deficiencias nutricionales específicas. Además, otros estudios de intervención nutricional que han empleado la vitamina D también han mostrado mejoras en las puntuaciones de diversos cuestionarios respondidos por terceros, como padres y tutores, así como mediante pruebas realizadas por los propios niños, como el *Continuous Performance Test* (CPT) (Pinto et al., 2022). En algunos de estos estudios, se ha añadido la administración de magnesio a la intervención con vitamina D, lo que ha generado resultados positivos, especialmente en lo que respecta a los problemas emocionales (Hemamy et al., 2021).

Otro estudio que suplementó con vitamina D3 durante 8 semanas a niños con TDAH que estaban llevando a cabo terapia de *Neurofeedback*, mostró una mejora en los niveles séricos de esta vitamina acompañado de una mejora en el

patrón electrofisiológico y en las características clínicas, mayores que en los sujetos de estudio que recibieron placebo (Mirhosseini et al., 2023).

Estos hallazgos respaldan la idea de que la vitamina D podría desempeñar un papel significativo en la intervención del TDAH y sugieren que su efectividad podría ser más marcada en individuos con deficiencias específicas de este nutriente.

#### 1.5.5.3. Minerales

En estudios de intervención centrados en minerales, recogidos en una revisión reciente, el hierro y el zinc han sido los principales nutrientes investigados como posibles tratamientos para mejorar la sintomatología del TDAH. Estos estudios han revelado mejoras significativas tanto en los síntomas de inatención como en los relacionados con la hiperactividad e impulsividad. Estos resultados se han mostrado suplementando con zinc o hierro de manera individual o combinada con ambos, donde en este caso la efectividad mostrada fue mayor (Granero et al., 2021). Es importante destacar que la mayoría de estos estudios de intervención nutricional no incluyeron un grupo de placebo como control, lo que limita la capacidad de realizar comparaciones definitivas con los resultados obtenidos. A pesar de esta limitación, la mayoría de estos estudios han informado de resultados positivos, lo que sugiere un efecto beneficioso de la suplementación con hierro y zinc en la sintomatología del TDAH. Sin embargo, es importante señalar que las dosis y la duración de las intervenciones nutricionales con estos minerales variaron significativamente entre los estudios, lo que dificulta la generalización de los resultados y destaca la necesidad de

investigaciones adicionales con una mayor estandarización de los protocolos de intervención (Pinto et al., 2022).

En un estudio en los que niños con TDAH y déficit de hierro, fueron tratados con metilfenidato de acción rápida, los padres percibieron una mejora de la sintomatología de aquellos que recibieron suplementación de hierro, en contra de aquellos que recibieron la suplementación con placebo (Pongpitakdamrong et al., 2022).

#### 1.5.5.4. Dieta Feingold (sin aditivos y salicilatos)

La dieta Feingold se basó en la teoría de que ciertos alimentos y aditivos pueden causar o empeorar la sintomatología del TDAH y causar problemas de comportamiento en niños (Feingold, 1975). Fue desarrollada por el Dr. Ben Feingold durante la década de los 70, y consistía en una forma de alimentarse en la que debían evitarse alimentos como la manzana, las uvas, embutidos, salchichas, salchichas “tipo frankfurt” y bebidas frías con aromas y colorantes artificiales. Estaban especialmente vigilados aquellos colorantes sintéticos rojos y naranjas, y los conservantes hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado. En este sentido un estudio encargado por la Agencia de Normas Alimentarias del Reino Unido relacionó este tipo de aditivos con sintomatología de hiperactividad (McCann et al., 2007). Sin embargo, la *European Food and Safety Authority* (EFSA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) revisaron ese artículo y dadas las limitadas pruebas obtenidas solo les permitió concluir que esta asociación solo se podría dar en sujetos con cierta sensibilidad a estos componentes alimentarios, pero no pudieron extrapolar esos efectos a la

población en general. En la constante revisión de los efectos en la salud y el comportamiento de la ingesta de colorantes alimentarios llevadas a cabo por la FDA, se llegan a las mismas conclusiones (Aguilar et al., 2008). Aunque se ha especulado sobre posibles mecanismos fisiológicos que podrían relacionar el TDAH con los colorantes alimentarios, no existen evidencias científicas sólidas y concluyentes que respalden esta relación. Tampoco existe evidencia de los mecanismos fisiológicos a través de los cuales se produce esta relación, solo ciertas hipótesis relacionadas con reacciones de hipersensibilidad, con la disrupción de neurotransmisores o la interacción de estos con otros factores genéticos, ambientales y neurobiológicos. Los alimentos permitidos en cambio eran, los pomelos, peras, piña y plátano, carne de ternera y de cordero, algunos cereales seleccionados, el pan blanco, leche, huevos y vitaminas sin colorantes. Además de los aditivos, tampoco estaban permitidos alimentos que contenían salicilatos naturales, compuestos químicos presentes de manera natural en algunos vegetales, frutas y especias, ya que se cría que estos podían desencadenar reacciones en personas sensibles. La literatura demuestra poca evidencia de éxito con este tipo de alimentación (C. Connors et al., 1976; Harley et al., 1978). Además, dada su naturaleza tan restrictiva, requiere de seguimiento profesional y la hace difícil de mantener durante el tiempo.

#### 1.5.5.5. Dieta oligoantigénica (hipo alergénica o de eliminación)

También llamadas de eliminación, son aquellas en las que como su nombre indica, se han excluido o eliminado ciertos nutrientes o componentes de la alimentación. En muchos casos tal y como se hace en caso de alergia o

intolerancia alimentaria, se eliminan aquellos alimentos potencialmente alergénicos como las proteínas lácteas, los huevos, el trigo, el pescado, la soja, los cacahuets y los frutos secos, así como alimentos con gluten y que contengan o sean liberadores de histamina. Además, la ingesta de azúcar tampoco está permitida durante el periodo de restricción. En este tipo de dietas se van reintroduciendo los alimentos excluidos de diferentes maneras para comprobar si hay alguno que haga empeorar la sintomatología (Pinto et al., 2022). Hasta ahora la literatura no ha mostrado un ensayo clínico que haya probado este tipo de tratamiento comparándolo con un grupo control. En este caso, se ha comparado, la dieta de eliminación, una dieta saludable y el tratamiento habitual, que consiste en terapia conductual y en algunos casos medicación. En términos generales, la investigación indica que, aunque una dieta de eliminación puede generar algunos beneficios para la salud física, es posible que no sea tan efectiva como una alimentación saludable para disminuir los síntomas del TDAH. Se notó que una edad más temprana y una mayor gravedad del trastorno predijeron una respuesta más positiva a las dietas. Así mismo, aquellos participantes que optaron por el tratamiento convencional mostraron una respuesta más favorable en comparación con los que formaban parte del grupo que seguía la dieta de eliminación (Huberts-Bosch et al., 2023).

#### 1.5.5.6. Azúcar y aspartamo

De manera frecuente, padres de niños, con diagnóstico o no de TDAH, refieren que cuando sus hijos toman una ingesta excesiva de alimentos azucarados como golosinas y/o bebidas edulcoradas, hay un aumento de la sintomatología, sobre

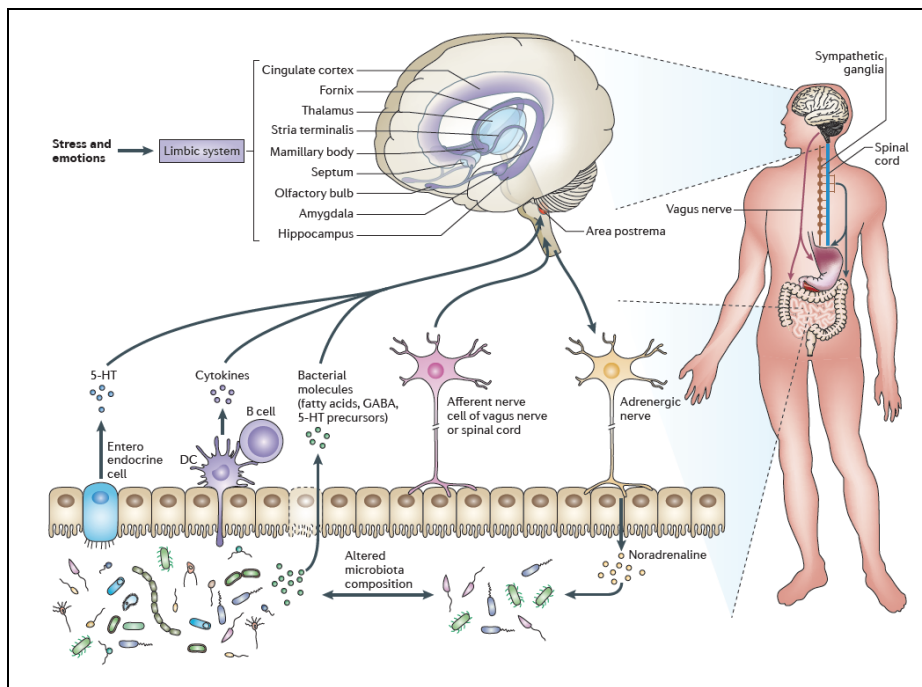


todo, hiperactiva. Son numerosos los estudios y metaanálisis realizados para ver si existe una relación causal entre el consumo de azúcar y aspartamo y la sintomatología del TDAH, por lo común, hiperactiva, aunque también se ha buscado la relación con la inatención y la agresividad o comportamiento. El mecanismo fisiológico en el que se basan las hipótesis está relacionado con el consumo de azúcar y la liberación de insulina para regular glicemia. Este tipo de consumo puede provocar fluctuaciones en la glicemia afectando al estado de energía que, a su vez, puede influir en la atención y la hiperactividad. En este sentido, en un estudio llevado a cabo con prescolares de 2 a 6 años, a los que los padres calificaron de reactivos o no al azúcar, se mostró que después de un pico de azúcar o de aspartamo se producía un aumento de la agresividad (Kruesi et al., 1987). En concordancia, un estudio reciente concluye que el consumo de bebidas que contienen azúcar, cafeína y aditivos alimentarios podría afectar al comportamiento de los niños (Gültekin et al., 2023). En contra otro estudio no pudo encontrar relación entre el consumo de azúcar y el TDAH en niños de 6 a 11 años (Del-Ponte, Anselmi, et al., 2019). En contraste, un metaanálisis reciente ha encontrado una asociación positiva entre el consumo de azúcar y bebidas azucaradas y la sintomatología del TDAH. No obstante, es importante señalar que se observa una gran variabilidad entre los estudios analizados. Sin embargo, cuando se analizaron los alimentos por separado, no se observó un aumento en el riesgo de TDAH relacionado exclusivamente con el consumo de azúcar. Esto contrasta con un aumento del 40% en el riesgo de TDAH asociado con el consumo de bebidas azucaradas (Farsad-Naeimi et al., 2020).

### 1.5.6. Microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro

La microbiota intestinal está formada por las comunidades microbianas que habitan en nuestro tracto intestinal (GI) con un papel muy relevante en multitud de procesos fisiológicos del huésped. Aunque las bacterias son los microorganismos más abundantes y también, los más estudiados, la microbiota incluye asimismo virus, hongos y otros organismos (Ferranti et al., 2014). Algunos de los géneros y especies bacterianas más comunes son los *Bacteroides*, implicados en la digestión y metabolismo de carbohidratos, *Firmicutes*, involucradas en la fermentación de la fibra dietética y la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, estrechamente relacionados con la salud digestiva y la inmunidad, *Enterococcus*, también importantes para la salud intestinal, y *Clostridium*, que incluye especies altamente beneficiosas pero también otras de potencialmente perjudiciales (Arumugam et al., 2011). La microbiota está involucrada en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, dopamina y GABA (Lynch & Hsiao, 2023). Estos desempeñan un papel muy importante en la regulación del estado de ánimo, la cognición y el comportamiento. Este hecho le concibe un rol importante en el eje intestino-cerebro, que conecta el sistema nervioso central (SNC) y el tracto GI. Esta conexión es dinámica y bidireccional, generando una relación simbiótica. Este eje abre un canal potencial de comunicación entre el cerebro y la microbiota y a sus metabolitos. Esta vía permite que el cerebro intervenga tanto en las funciones intestinales como la motilidad, la secreción y producción de mucinas, como en las funciones inmunológicas de este como la producción de citocinas

del sistema inmunológico de la mucosa (Collins et al., 2012). En este contexto, mantener un equilibrio adecuado en la microbiota es importante ya que se ha relacionado la inflamación crónica con algunos trastornos neuropsiquiátricos (Solanki et al., 2023). Otra de sus funciones es la producción de diferentes metabolitos y nutrientes como algunas vitaminas del grupo B y ácidos grasos de cadena corta, relacionados con la respuesta inflamatoria y con la función cognitiva. Por otro lado, la microbiota puede influir en la integridad de la barrera hematoencefálica, manteniendo una buena permeabilidad y por ende, impedir que se filtren sustancias nocivas al torrente sanguíneo y que estas lleguen al cerebro causando daños (Tiwari et al., 2023; Zhao et al., 2023).



Bidireccionalidad del eje intestino-cerebro (Collins et al., 2012)

En las conexiones neuronales de este eje, intervienen el SNC, el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso entérico (SNE). Este último es modulador del cerebro y es capaz de proporcionar información a través de circuitos neuronales ascendentes, sin embargo, es capaz de funcionar de manera independiente. Su rama eferente permite dar respuestas de tipo fisiológico como la motilidad y secreción intestinal, así como modular la actividad inmunitaria, ya que la mayoría de células del sistema inmunológico tienen receptores de neurotransmisores en su superficie. Por otro lado, su rama aferente está más conectada con la parte más sensorial. Sus nervios están relacionados con los reflejos intestinales que transmiten información al cerebro. Estas señales son respuesta a estímulos nocivos y señales de peligro debido a la presencia de microorganismos y/o sus productos no deseados o sustancias proinflamatorias. Esta información llega al cerebro y puede generar dolor, molestias y/o reacciones compensatorias con la finalidad de recuperar la homeóstasis, pudiendo generar cambios en la fisiología intestinal y/o función inmunitaria (Sharkey & Mawe, 2023). El SNA, está formado por los nervios parasimpáticos y simpáticos. El nervio vago es el efector más dominante en el sistema parasimpático, es un canal muy relevante para las señales del colon proximal y del intestino anterior. Respecto a las señales del colon distal, es el nervio parasimpático sacro el que inerva esa zona. Por otro lado, el sistema simpático, representa una influencia supresora sobre el intestino, es decir, disminuye la función motora y la secreción vía liberación de neurotransmisores como la noradrenalina. La información del SNA intestinal llega al cerebro a través del

sistema límbico, cuyas estructuras más importantes son la amígdala, el hipocampo y la corteza límbica. La amígdala interviene en las respuestas al miedo y la excitación, por otro lado, el hipotálamo es el responsable de la memoria y la navegación espacial. Finalmente, la corteza límbica se encarga de aspectos sensoriales como la regulación del olfato y las funciones motoras. El sistema límbico también recibe información de otras zonas del cerebro como la corteza prefrontal, la circunvolución cingulada anterior, el lóbulo temporal y los ganglios basales, estas regiones son responsables de diversos comportamientos. Su comunicación con el SNA crea el itinerario neuronal en el que reside la conexión entre el comportamiento y la función intestinal (Imai & Katagiri, 2022).

Los componentes humorales del eje intestino-cerebro son el sistema inmunitario de las mucosas, el sistema entero endocrino y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, este último se encarga de las respuestas al estrés liberando corticosterona, adrenalina y noradrenalina. Las células del sistema entero endocrino secretan colecistoquinina y ghrelina, hormonas cuya función es regular el apetito, y la serotonina, implicada en varias funciones del intestino y del cerebro.

En sujetos sanos, la microbiota intestinal presenta estabilidad tanto en su composición como en su actividad metabólica, aunque estas son susceptibles a cambios y fluctuaciones causadas por cambios en la alimentación, viajes o el consumo de algunos fármacos como antibióticos. Además, esta microbiota es muy sensible al estrés (Collins et al., 2012). Una reciente revisión sistemática

mostró que el estrés psicológico puede provocar cambios en la abundancia de la microbiota (Ma et al., 2023).

#### 1.5.6.1. Microbiota intestinal y trastornos del neurodesarrollo

Por todo lo relatado en el apartado anterior, surgen las teorías que hipotetizan que los sujetos con trastornos del neurodesarrollo pueden presentar diferencias en abundancia y diversidad de la microbiota intestinal respecto a los niños sin trastornos. Diversos estudios han corroborado estas hipótesis y, además, en relación con el sistema inmunológico y la inflamación, estudios han sugerido que la desregulación de la respuesta inmunológica y la presencia de un bajo grado de inflamación pueden estar relacionados con la patofisiología del TEA y TDAH (Erbescu et al., 2022; L. J. Wang, Li, et al., 2022).

En primer lugar, es relevante considerar diferencias geográficas, sociodemográficas y culturales, ya que estos factores pueden influir en la composición de la microbiota intestinal. Además, las diferencias en las pautas alimentarias entre las poblaciones estudiadas pueden tener un impacto significativo en la microbiota intestinal y, por ende, en los resultados de la investigación (Nobre & Alpuim Costa, 2022). También es fundamental tener en cuenta las diferencias en la selección de grupos de control, como si existe o no parentesco con los sujetos con trastornos del neurodesarrollo, ya que este hecho, dada la alta heredabilidad del trastorno, puede influir en la interpretación de los resultados.

Asimismo, las diferencias en los tratamientos farmacológicos utilizados pueden afectar la microbiota intestinal y deben ser consideradas al interpretar los datos. Los métodos de recolección de muestras y su posterior procesamiento, así como las metodologías de análisis empleadas, desempeñan un papel crucial en la obtención de resultados coherentes. Por último, la forma en que se gestionan y se interpretan los datos también puede contribuir a la variabilidad en los resultados de los estudios.

En el ámbito científico actual, esta línea de investigación ha emergido como un tema de gran relevancia. Aunque se ha llevado a cabo un considerable número de estudios con el propósito de establecer perfiles bacterianos en sujetos afectados por TEA, se observa una notable disparidad en la cantidad de investigaciones equivalentes en sujetos con TDAH. En el estudio de estos perfiles, varios autores han sugerido que presentan una disbiosis intestinal, es decir, una alteración ya sea en composición o abundancia, de algunos de los microorganismos que forman la microbiota (Aarts et al., 2017; Boonchooduang et al., 2020; Checa-Ros et al., 2021; Gkougka et al., 2022; Iglesias-vázquez et al., 2020; Shirvani-Rad et al., 2022; Sukmajaya et al., 2021).

En cuanto al TEA, revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes, recogieron la literatura al respecto y pudieron concluir que los sujetos con TEA presentaban mayor abundancia de los filos Proteobacteria (implicada en el proceso inflamatorio y en la producción de glutatión, así como de lipopolisacáridos, que pueden provocar desregulación inmunitaria), Actinobacteria (involucradas en la modulación de la permeabilidad intestinal, el sistema inmunitario, el

metabolismo y el eje intestino-cerebro) y, a nivel de género, *Sutterella*, *Bacteroides* (productores de ácidos grasos de cadena corta y sus metabolitos, sobretodo ácido propiónico), *Parabacteroides*, *Clostridium* (productoras de endotoxinas y propionato), *Faecalibacterium* (productoras de butirato), y *Phascolarctobacterium* y una menor abundancia de *Coprococcus* y *Bifidobacterium* (sintetizadores de GABA) (Ho et al., 2020; K. Hou et al., 2022; Iglesias-Vázquez et al., 2020; Kortenienmi et al., 2023).

No obstante, los estudios que se han centrado en analizar la microbiota intestinal en el contexto del TDAH, también han logrado identificar diferencias en el perfil microbiano entre los individuos con este trastorno y los grupos de control. A nivel de género se ha mostrado menos concentración de *Faecalibacterium* y *Ruminococcaceae\_UGC-004* (importante en la fermentación de carbohidratos complejos, lo que conduce a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y otros metabolitos beneficiosos) y más abundancia de los géneros *Blautia* (que interviene en la síntesis de triptófano y ácido biliar, ambos precursores de la serotonina), *Enterococcus* (que pueden causar infecciones) y *Odoribacter* (se ha sugerido que su presencia está asociada positivamente con el malestar intestinal y que, en conjunto con otros géneros bacterianos, puede ser un marcador de una microbiota intestinal saludable) que en niños de control (Checa-Ros et al., 2021; K. Hou et al., 2022; N. Wang et al., 2022).

Estas alteraciones en la composición de los perfiles microbianos podrían influenciar la producción de neurotransmisores, afectando así la severidad del trastorno y el bienestar general.



Es importante destacar que, a pesar de estos avances, los resultados obtenidos hasta la fecha han demostrado ser heterogéneos, y en estas mismas revisiones sistemáticas y meta-análisis, también se muestran resultados contradictorios, lo que evidentemente, no son mayoría.

#### 1.5.6.2. Probióticos, prebióticos, simbióticos y trastornos del neurodesarrollo

En respuesta al creciente interés en la conexión entre el eje intestino-cerebro, hay estudios que exploran si cambios en la microbiota intestinal de niños y adolescentes con TDAH y/ o TEA pueden estar asociados a la patofisiología de éstos (Checa-Ros et al., 2021; Mehra et al., 2022) y si estos cambios pueden estar también influidos por otros factores como la alimentación (Jung et al., 2022). Por ello se estudia si cabe la posibilidad de mejorar la sintomatología de estos trastornos mediante la suplementación de bacterias específicas (probióticos) que podrían tener una relación directa con los neurotransmisores implicados en estas condiciones, sus sustratos (prebióticos) o una combinación de ambos (simbióticos).

La intervención nutricional con probióticos se ha empezado a estudiar de manera reciente ya que el estudio de la microbiota, así lo es. En este sentido, en la literatura encontramos diferentes objetivos principales. Por un lado, suele haber un objetivo principal que busca, a través de la suplementación, la mejora de la sintomatología nuclear. Además, se estudian si los probióticos pueden influir en la composición de la microbiota intestinal de los niños con TEA y/o TDAH, analizando los cambios en la abundancia y diversidad de cepas

bacterianas específicas. Cabe decir que, los resultados de estos estudios suelen ser inconsistentes y eso sea debido seguramente a diferencias entre los estudios que han llevado a cabo estos análisis, ya sean metodológicas, de duración, de diseño, las cepas probióticas utilizadas, etc. (Amadi et al., 2022; Kang et al., 2018; Khanna et al., 2022; Ng et al., 2019; Rianda et al., 2019; Sivamaruthi et al., 2020; Vasiliu, 2023; L. J. Wang, Yang, et al., 2022).

De la misma manera que ocurre con el estudio de los perfiles microbianos, más extenso en el TEA que en el TDAH, a nivel de estudios de intervención nutricional con probióticos, se sigue la misma tendencia.

Respecto al TEA, varios estudios han mostrado mejoras en conducta y sintomatología clínica. Por ejemplo, se han visto resultados positivos por lo que a severidad se refiere, así como en los problemas de sociabilización, algunos síntomas nucleares del trastorno y en la capacidad de atención (Adams et al., 2011; Grossi et al., 2016; He et al., 2023; Y. W. Liu et al., 2019; Mensi et al., 2021; Parracho et al., 2010; Santocchi et al., 2016; Schmitt et al., 2023; Shaaban et al., 2017). El TEA, además de la dimensión psicológica, suele venir acompañada de problemas en el tracto GI, y suele haber correlación con la severidad de éste, es decir, a más severidad del TEA, más disfunciones del sistema GI se presentan (Adams et al., 2011; Shaaban et al., 2017; Tomova et al., 2015). En este sentido, tras la intervención con probióticos, también se han mostrado mejoras en la sintomatología GI y en la consistencia fecal (Critchfield et al., 2011; Grossi et al., 2016; Parracho et al., 2010; Santocchi et al., 2016; Shaaban et al., 2017)

En cuanto al TDAH algunos estudios han mostrado resultados prometedores como mejor rendimiento y funcionamiento escolar, mejoras en la atención y disminución de la hiperactividad e impulsividad (Checa-Ros et al., 2021; Kalenik et al., 2021; Kumperscak et al., 2020; Pinto et al., 2022; Sepehrmanesh et al., 2021; L. J. Wang, Yang, et al., 2022), que sugieren que los probióticos pueden tener una influencia positiva sobre los síntomas del TDAH, sin embargo, los resultados han sido variables y se necesitan ensayos clínicos más rigurosos y a gran escala para establecer definitivamente la eficacia de los probióticos como tratamiento del TDAH (Kalenik et al., 2021; Khanna et al., 2022; Kumperscak et al., 2020; Pärtty et al., 2015; L. J. Wang, Yang, et al., 2022). En este caso a diferencia de los estudios de intervención con nutrientes, la mayoría de los estudios con probióticos sí contaban con un grupo placebo con el que poder comparar los resultados.

Diferentes cepas de las especies bacterianas *Lactiplantibacillus* y los *Bifidobacterium* son las más utilizadas, aun así, existen estudios que combinan diferentes cepas de estas entre sí o con otras especies bacterianas como los *Streptococcus* o los *Bacillus*, en concreto *Lactobacillus plantarum PS128*, *Lactobacillus delbrueckii subsp.*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum* (Kalenik et al., 2021; Kumperscak et al., 2020; Pärtty et al., 2015; L. J. Wang, Yang, et al., 2022).

Las razones por las que se han escogido estas bacterias son sus posibles efectos a nivel cerebral gracias a la conexión bidireccional del eje intestino-cerebro. Por ejemplo, *L. Plantarum PS128* es capaz de modular los niveles de dopamina,

serotonina y citoquinas, puede tener un impacto en el funcionamiento del sistema nervioso central, así como en la modulación de emociones, ansiedad y comportamiento. Otras cepas de *Lactobacillus* y los *Bifidobacterium* son capaces de sintetizar GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, a partir de glutamato monosódico en el intestino.

Por lo que a los prebióticos respecta, todavía encontramos menos evidencia. Aun así, un meta-análisis reciente ha recogido que la suplementación con algunos prebióticos como bimumo galactooligosacárido (B-GOS) puede aumentar la población de algunas cepas bacterianas de bifidobacterias tanto en sujetos con TEA como en sus compañeros de control, así como mejoras en su comportamiento social. También se ha visto un aumento de *Lachnospiraceae* en los participantes TEA (Ligezka et al., 2021).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## 2. Hipótesis y objetivos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## 2.1. Hipótesis

La hipótesis fundamental de esta tesis se ha basado en la posibilidad de que los niños diagnosticados con TDAH podrían seguir una alimentación menos saludable y tener un estado antropométrico con una mayor presencia de sobrepeso/obesidad en comparación con niños sin trastornos del neurodesarrollo. Por otra parte, dada la evidencia emergente sobre la relación entre la composición de la microbiota intestinal y los trastornos como el TDAH y el TEA, se ha planteado la posibilidad de que la administración de probióticos específicos pueda contribuir a atenuar la severidad clínica de estos trastornos, mejorando así la calidad de vida de los niños afectados.

## 2.2. Objetivos

### 2.2.1. Objetivos principales:

- Analizar el estado nutricional de escolares de educación infantil y de educación primaria de ambos sexos con TDAH en comparación con sus iguales sin ningún trastorno del neurodesarrollo.
- Comprobar la eficacia de una intervención nutricional con probióticos sobre la sintomatología de niños y adolescentes con TDAH y TEA.

### 2.2.2. Objetivos secundarios:

- Determinar la alimentación que siguen los niños y adolescentes con TDAH, teniendo en cuenta sus presentaciones, y analizar la adaptación



de su consumo alimentario a las recomendaciones de las guías dietéticas para cada uno de los dos grupos de edad.

- Determinar los patrones alimentarios que siguen los niños y adolescentes con y sin TDAH analizando la adherencia a cada patrón dietético según presentación de TDAH.
- Analizar el estado antropométrico de niños y adolescentes con y sin TDAH, según sus presentaciones, en los dos grupos de edad.
- Determinar el impacto de una intervención nutricional utilizando probióticos sobre las características clínicas y neuropsicológicas del TDAH, en comparación con un producto placebo, teniendo en cuenta el sexo, la edad, factores nutricionales y el tratamiento farmacológico.
- Determinar el impacto de una intervención nutricional utilizando probióticos sobre las características clínicas y neuropsicológicas del TEA, en comparación con un producto placebo, teniendo en cuenta el sexo, la edad, factores nutricionales y el tratamiento farmacológico.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

### **3. Metodología**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

Esta tesis doctoral se ha llevado a cabo con los datos extraídos de tres proyectos distintos: EPINED, MetigenADHD y PRONED, pero que establecen una relación simbiótica, avanzando colectivamente hacia los objetivos de la tesis. La recolección de los datos se ha llevado a cabo por personal sanitario titulado y cualificado como psicólogas, psiquiatras y nutricionistas.

El proyecto EPINED sirve como piedra angular, ya que los 3 proyectos de investigación y las consiguientes publicaciones se han elaborado con datos que partieron de este estudio epidemiológico observacional, pero cada uno de ellos ha incorporado perspectivas y metodologías únicas, enriqueciendo colectivamente el marco de investigación. Los estudios de patrones alimentarios y de antropometría están elaborados con los datos del proyecto EPINED.

El proyecto MetigenADHD se sumerge en el estudio metagenómico y de la metabolómica fecal y urinaria buscando marcadores de TDAH. Este estudio se desarrolló con la Unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), configurando conjuntamente con los datos del proyecto EPINED, una amplia muestra de TDAH y controles. Actualmente, y a través de colaboraciones científicas específicas, se están analizando los datos y procesando las publicaciones. Los datos psicológicos y nutricionales enriquecen nuestra muestra al aportar participantes clínicos proporcionando diferentes grados de severidad y potenciando la multidimensionalidad del estudio de patrones alimentarios.

El tercer proyecto, el estudio PRONED, va un poco más allá ya que a diferencia de los anteriores es un ensayo clínico de intervención nutricional lo que

ensancha el horizonte de investigación. Este proyecto, caracterizado por suplementar con probióticos a niños y adolescentes no sólo con TDAH si no con TEA y en algunos casos, con ambos diagnósticos, aporta evidencia científica útil en la búsqueda de tratamientos coadyuvantes para estos trastornos que puedan mejorar sintomatología y calidad de vida. Sus hallazgos, al ser integrados en la tesis, enriquecen el discurso y ofrecen una perspectiva holística.

### 3.1. Estudio EPINED

El estudio EPINED (*Epidemiological Research Project on Neurodevelopmental Disorders*) es un estudio transversal de doble fase realizado con el objetivo de determinar la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo como el TEA, el TDAH y el trastorno de comunicación social (TCS), en población escolar en niños de dos grupos de edad. La primera fase consistió en un proceso de cribado y la segunda, en una fase diagnóstica. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Sant Joan de Reus (Ref.13-10-31/10proj5) y se obtuvo financiación del Ministerio de Economía y Competitividad de España y de Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) con cargo a las subvenciones PSI2015-64837-P y RTI2018-097124-B-I00.

#### 3.1.1. Diseño del estudio y participantes

Este estudio se llevó a cabo entre los años 2014 y 2019 en toda la provincia de Tarragona, en una muestra representativa por comarcas, de escolares de dos grupos de edad, niños de preescolar (curso P-4, con media de 4 años) y niños de

educación primaria (5º curso, media de 11 años). El tamaño de muestra potencial fue de 6921 niños de 86 colegios públicos y privados seleccionados de manera aleatoria.

En la primera fase de cribado, se estableció el riesgo de TEA, TDAH y TCS con test validados con los que se obtuvo información psicológica y sociodemográfica. Estos test fueron contestados por profesores (con un 99.6% de participación, se obtuvieron 6894) y padres (con un 53.9% de participación, se obtuvieron 3727). Para el diagnóstico que nos ocupa, el TDAH, el test utilizado para la detección de síntomas fue el test de Conners de 10 ítems (K. C. Conners, 2008), contestado por padres y profesores y, se consideró que el participante había dado riesgo positivo al cribado cuando la puntuación T estandarizada del mismo era igual o mayor a 65 puntos tanto en el test contestado por los profesores como por los padres. Cabe mencionar que, aquellos participantes que ya tenían un diagnóstico previo de TDAH, independientemente de la puntuación en el test de cribado, fueron considerados positivos. Un acuerdo con el Departamento de Educación de la Generalitat de Catalunya permitió la obtención de información anónima de los profesores sobre la presencia de sintomatología del TDAH, pero sólo entraron a estudio aquellos participantes de los que se obtuvo el consentimiento informado por parte de padres y tutores legales. Además de los test provistos para realizar el cribado, los padres y tutores proporcionaron datos sociodemográficos propios y de sus hijas e hijos.

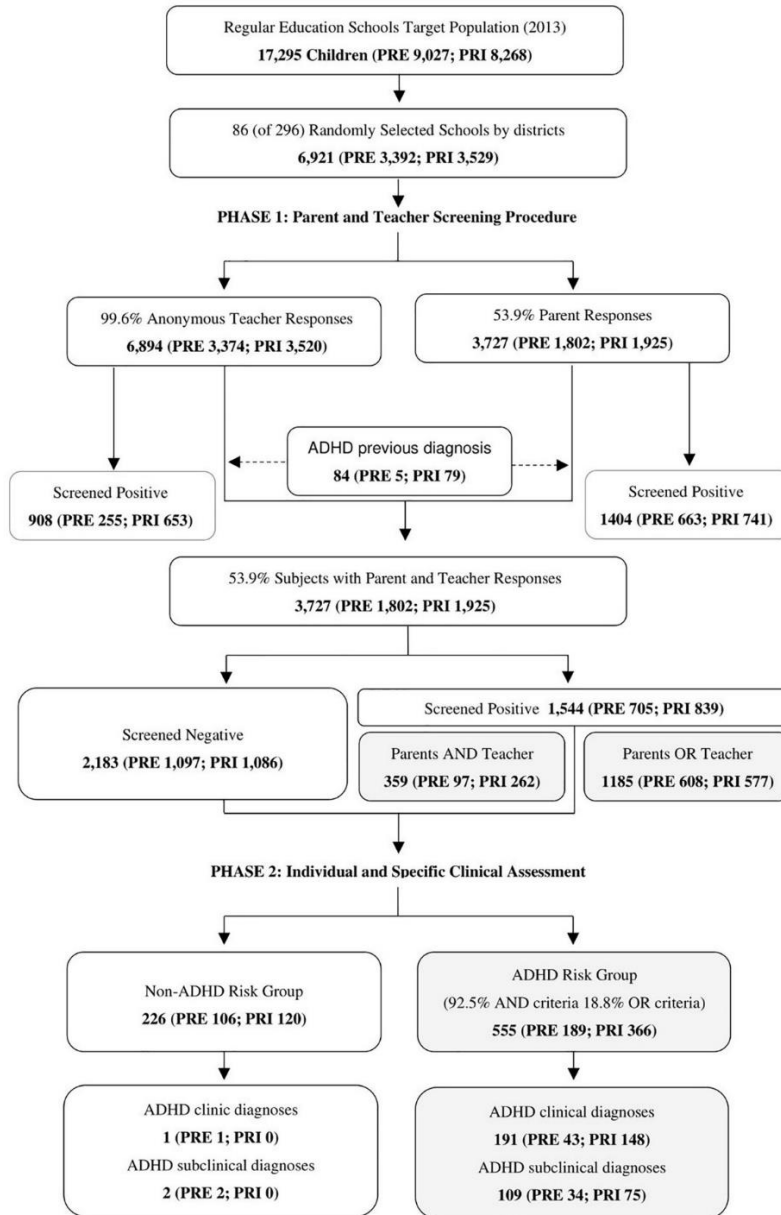
En la segunda fase, el diagnóstico, fue llevado a cabo por profesionales de la psicología y la psiquiatría. Además, se invitaron a participar a todos los escolares

con riesgo trastorno y a sujetos con puntuaciones T menores a 65 para que formaran parte del grupo de control, emparejados por edad, sexo y colegio. El protocolo de esta segunda fase, incluía la evaluación de los síntomas nucleares del TDAH a partir de toda la escala específica de TDAH del *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-PL)* (Wechsler, D. (Adapters: Corral, S., Arribas, D., Santamaría & Sueiro, M. J., & Pereña, 2005; Wechsler & Assessment), 2014), el rendimiento neuropsicológico infantil mediante las escalas de *Wechsler* (Wechsler, D. (Adapters: Corral, S., Arribas, D., Santamaría & Sueiro, M. J., & Pereña, 2005; Wechsler & Assessment), 2014), y el *Trail Making Test* (Portellano J. A. et al., 2009). Dado que se detectó la presencia de muchos niños con características subumbrales de TDAH, pero con un impacto considerable en su desarrollo general, para aquellos participantes que presentaron cuatro o cinco manifestaciones de TDAH en el K-SADS-PL para cualquier de las tres presentaciones, se estableció un segundo grupo diagnóstico llamado TDAH subclínico.

En esta segunda fase, además, se recogieron datos de estilo de vida de los participantes como, los hábitos alimentarios de los participantes a través del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) (Esteban-Figuerola et al., 2020; Trinidad et al., 2008), la actividad física a través del Cuestionario de Actividad física en Niños Mayores (*Physical Activity Questionnaire for Children: PAQ-C*) (Kowalski KC et al., 2004; Manchola-Gonzalez et al., 2017), y una dietista-nutricionista tomó medidas antropométricas de los participantes.



Una vez finalizado el estudio, se entregó un informe completo de los resultados a las familias y a los psicólogos de los centros educativos.



\* PRE: Preschool-age children, PRI: School-age children.

Diagrama de flujo del estudio EPINED (Canals Sans et al., 2021)

## 3.2. Estudio MetigenADHD

El estudio Metigen ADHD, titulado Caracterización del perfil metabólico (bacteriano y no bacteriano) en niños y adolescentes con TDAH y evaluación de su valor como marcador diagnóstico, es un estudio observacional de casos y controles el objetivo del cual era evaluar el papel de los metabolitos presentes en las heces y en orina como marcador diagnóstico del TDAH en niños y adolescentes. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Sant Joan de Déu (PIC-50-17). Este estudio recibió una ayuda económica de la Fundación Alicia Koplowitz, XIII Convocatoria de Ayudas a la Investigación para proyectos de Psiquiatría y Neurociencias del Niño y Adolescente y de Neuropediatría.

### 3.2.1. Diseño del estudio y participantes

Una parte de la muestra procedió de la unidad de TDAH del Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona) y el estudio fue llevado a cabo entre los años 2017 y 2019. Se propuso la participación a las familias que acudían por primera vez a la unidad y en la que se les diagnosticaba *de novo* TDAH o bien, se confirmaba el diagnóstico en relación a datos previos. La edad de los participantes osciló entre los 6 y los 14 años de edad y no se discriminó por sexo. Además, de la muestra procedente del Hospital Sant Joan de Déu, se invitó a participar a los niños del estudio EPINED con diagnóstico de TDAH y a los controles sin diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo. La muestra proporcionada fue de 27 participantes, que fue aquella de la que se obtuvo datos alimentarios.

### 3.3. Estudio PRONED

El estudio PRONED (*Nutritional intervention in children with ASD and/or ADHD: randomized controlled trial with probiotics*) utilizó un diseño de ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo utilizando suplementos dietéticos. Este ensayo clínico está registrado en *Clinicaltrials.gov* con el identificador NCT05167110. El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité ético del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili del Hospital Universitario Sant Joan de Reus (Ref.CEIM:030/2017).

#### 3.3.1. Diseño del estudio y participantes

Este estudio fue llevado a cabo en población de Tarragona. Se invitó a participar a niños y adolescentes de entre 5 y 16 años de edad diagnosticados de TEA y TDAH por profesionales según los criterios DSM-5. Los participantes fueron reclutados de diferentes centros especializados en trastornos del neurodesarrollo de la provincia de Tarragona: ASPERCAMP (Asociación de TEA, Tarragona), Centro MonTea (Amposta), NeurEduca (Tarragona), MQ Reus, APYDA (Asociación de Padres de Niños con TDAH, Tarragona) y escolares diagnosticados a través del proyecto EPINED.

La muestra consistió en 41 niños diagnosticados de TEA y 39 diagnosticados de TDAH según los criterios del DSM-5. Los padres o tutores legales de los participantes fueron informados del estudio a través de los centros mencionados, si mostraban interés, se agendaba una primera visita pre

intervención en la que se acababa de detallar el funcionamiento del estudio y si aceptaban la participación, firmaban el consentimiento informado.

En la primera visita en la fase de intervención, los padres completaron un dossier de cuestionarios validados en relación a las características clínicas y de salud de sus hijos. A su vez, los niños se sometieron a un test computarizado.

Después de la randomización realizada aleatoriamente por la empresa que proporcionó del producto de intervención, se le proporcionó a cada familia el producto, así como las instrucciones de administración del mismo. Para el seguimiento, a las seis semanas, el equipo investigador realizaba una llamada de teléfono para asegurar la adherencia a la intervención y para esclarecer dudas y problemas potenciales. Aun así, las familias podían en todo momento, ponerse en contacto con el equipo investigador si surgía cualquier duda o problema.

Al final de la intervención, los padres completaban un dossier de cuestionarios clínicos y los niños se sometían otra vez a la prueba computarizada.

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria para recibir el probiótico o el placebo durante un período de 12 semanas, que era el total de la intervención.

Tanto los investigadores como los participantes desconocían la asignación de la intervención al probiótico o al placebo. La asignación de grupo de cada participante se reveló al finalizar el ensayo.

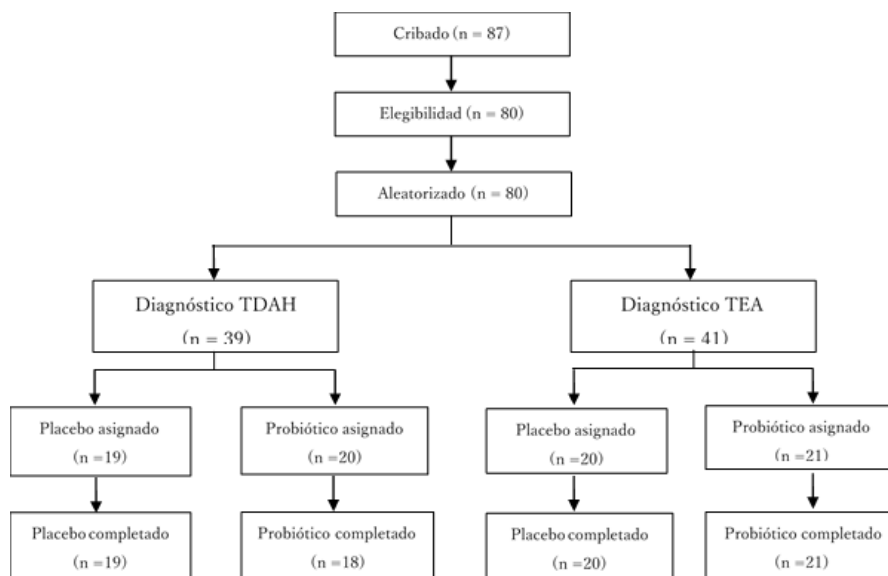


Diagrama de flujo del estudio PRONED

### 3.4. Metodología de evaluación psicológica y nutricional

Para poder evaluar y recoger los datos de los participantes se entregó un dossier, específico para cada estudio con los test a cumplimentar por los padres/tutores, profesores o los propios participantes. En todos ellos, pero, se recogió el: Cuestionario sociodemográfico de datos familiares. Este cuestionario incluye varios pequeños cuestionarios que cubren la historia médica del niño, información sobre el embarazo y datos sociodemográficos de la unidad familiar. Los padres cumplimentaron este cuestionario al inicio del estudio.

#### 3.4.1. Instrumentos de evaluación psicológica

##### 3.4.1.1. TDAH

- *10-item Conners Early Childhood Global Index* (Conners ECGI) and the *Conners 3 ADHD Index* (Conners Hyperactivity Index) parent and teachers form (K. C. Conners, 2008; Morales-Hidalgo et al., 2017). El Conners ECGI determina la presencia general de psicopatología en niños de 2 a 6 años a través de las escalas de inquietud-impulsividad, labilidad emocional y problemas totales, mientras que el Índice de Hiperactividad de Conners evalúa la sintomatología principal del TDAH en niños de 6 a 18 años. Ambos test hacen referencia a la sintomatología y comportamiento del mes anterior y proporcionan un punto de corte para puntuaciones altas (T 65-69) y muy altas (T  $\geq$  70).

- El *Conners 3rd Edition-Parent Short Form* (C. K. Conners et al., 2011): Esta prueba evalúa varios dominios incluyendo falta de atención,

hiperactividad/impulsividad, problemas de aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, agresión/desafío y relaciones con los iguales a través de 45 ítems. Se utilizaron puntuaciones T para cada escala, con puntuaciones  $\geq 70$  indicando niveles muy elevados, puntuaciones entre 65 y 69, niveles elevados; puntuaciones entre 60 y 64, niveles medios altos, y puntuaciones  $\leq 60$ , niveles medios.

Se utilizaron las versiones españolas de estos test que gozan de buenas propiedades psicométricas y altos valores de fiabilidad interna.

- *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-PL)* (Kaufman et al., 1997). Es una entrevista semiestructurada que fue administrada a los padres con el fin de recoger de una manera objetiva la sintomatología de sus hijos acorde a los criterios de diagnóstico del DSM-5. Se utilizó la versión española, la cual presenta una alta fiabilidad (Ulloa et al., 2006).

#### 3.4.1.2. TEA

- La versión española de la *Social Responsive Scale-segunda edición (SRS-2)* (Constantino & Gruber, 2012) fue usada para evaluar la gravedad de los síntomas del TEA en contextos naturales. Consta de 65 ítems y proporciona una puntuación global, así como puntuaciones para las escalas que evalúan la conciencia social, la cognición social, la comunicación social, la motivación social, y los intereses restrictivos y conductas repetitivas. Se utilizaron puntuaciones T de nivel de gravedad, con puntuaciones  $\geq 76$  que indican

síntomas graves, puntuaciones entre 66 y 74 que indican síntomas moderados, puntuaciones entre 60 y 65 que representan síntomas leves y puntuaciones entre 45 y 59 que indican un funcionamiento normal.

#### 3.4.1.3. Evaluación conductual y de funciones fisiológicas

- *Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition* (BRIEF-2) (Gioia et al., 2015): Esta prueba reconocida internacionalmente evalúa las funciones ejecutivas y consta de 63 ítems. Proporciona una puntuación total conocida como Índice Global de Función Ejecutiva (EF), así como puntuaciones en índices específicos de regulación conductual, emocional y cognitiva. Cada índice se compone de múltiples subescalas. Se administró la versión española adaptada por Ediciones TEA (Maldonado Belmonte et al., n.d.). Se utilizaron puntuaciones T, donde las puntuaciones entre 60 y 64 indican una ligera elevación, las puntuaciones entre 65 y 69 sugieren una potencial significación clínica, y las puntuaciones por encima de 69 representan niveles clínicos.

- *Child Behavior Checklist* (CBCL 6-18) (Achenbach TM, 2001): Los padres completaron la versión española del CBCL para evaluar los problemas psicológicos de los niños. Se obtuvieron puntuaciones T específicas de la población española para las escalas de retraimiento/depresión, ansiedad/depresión, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta de incumplimiento de normas y conducta agresiva. Además, se calcularon las puntuaciones totales para problemas psicológicos, problemas exteriorizados y problemas interiorizados.



- Cuestionario de Actividad Física en Niños Mayores (*Physical Activity Questionnaire: PAQ-C*) (Kowalski KC et al., 2004; Manchola-Gonzalez et al., 2017): Este cuestionario es adecuado para niños en edad escolar primaria (aproximadamente de 8 a 14 años) que tienen recreo como parte regular de sus días escolares. Los padres completaron este cuestionario en la línea de base para proporcionar información sobre los niveles de actividad física de sus hijos.

- Perfil de Salud y Enfermedad Infantil (CHIP-CE): Se utilizó la versión adaptada para la población española (Rajmil et al., 2004), que tiene propiedades psicométricas adecuadas y es útil para medir el estado de salud percibido en una encuesta de salud infantil (Estrada et al., 2010). Este cuestionario, cumplimentado por los padres, evalúa diversos aspectos de la salud física, emocional y social. Se administró antes y después de la intervención.

- *Bruni's Sleep Disorders Scale for Children* (SDSC) (Bruni et al., 1996): Se utilizó la versión española (Pagerols et al., 2023) que presenta una buena fiabilidad y se considera un instrumento adecuado para evaluar las alteraciones del sueño en niños y adolescentes en edad escolar. Consta de 27 ítems, y una puntuación de corte de 39 se considera indicativa de un trastorno global del sueño. Los padres completaron esta escala antes y después de la intervención.

- Cuestionario de manifestaciones gastrointestinales (GI): Adaptado ad-hoc del test de síntomas GI pediátricos con criterios Roma III para trastornos GI funcionales, este cuestionario evaluó molestias/dolor abdominal, frecuencia de las deposiciones y consistencia de las mismas. Las respuestas relativas a la frecuencia y consistencia de las deposiciones se utilizaron para evaluar la

presencia de estreñimiento. El cuestionario fue cumplimentado por los padres antes y después de la intervención.

#### 3.4.1.4. Funcionamiento neuropsicológico

- *Wechsler Scales of Intelligence for pre-school* (Wechsler, D. (Adapters: Corral, S., Arribas, D., Santamaría & Sueiro, M. J., & Pereña, 2005; Wechsler & Assessment), 2014). Estos test proporcionan puntuaciones específicas para la comprensión verbal, razonamiento perceptivo, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. Todo ello permite estimar el coeficiente intelectual global (IQ).

- A los niños mayores de 8 años se les administró el Test Conners de Rendimiento Continuo 3ª Edición (CPT 3) (C. K. Conners, 1994a), y a los niños de entre 4 y 7 años se les administró el *Test Conners Kiddie* de Rendimiento Continuo 2ª Edición (K-CPT 2) (C. K. Conners, 1994b). Esta prueba evalúa problemas relacionados con la falta de atención, la impulsividad, la atención sostenida y la vigilancia. Se utilizaron puntuaciones T para cada variable y medida, incluyendo la detectabilidad, las variables de tipo de error (omisiones, comisiones, perseveraciones) y el tiempo de reacción (TR) (TR de golpe, TRH SD, variabilidad, TRH cambio de bloque, TRH cambio ISI). Para las variables relacionadas con el TRH, las puntuaciones  $\geq 76$  indicaban un rendimiento atípicamente lento, las puntuaciones entre 60 y 69 indicaban un rendimiento lento, las puntuaciones entre 55 y 59 indicaban un rendimiento ligeramente lento, las puntuaciones entre 45 y 54 indicaban un rendimiento medio, las puntuaciones entre 40 y 44 indicaban un rendimiento ligeramente rápido y las puntuaciones por debajo de 40 indicaban un rendimiento atípicamente rápido.

Para todas las demás variables, las puntuaciones por encima de 59 sugerían niveles elevados indicativos de problemas, con puntuaciones  $\geq 70$  que indicaban niveles muy elevados, puntuaciones entre 60 y 69 que indicaban niveles elevados, puntuaciones entre 55 y 59 que indicaban niveles medios altos, puntuaciones entre 45 y 54 que indicaban niveles medios y puntuaciones por debajo de 45 que indicaban niveles bajos. Además, el programa informático proporcionaba patrones de puntuación T atípicos que indicaban problemas de falta de atención, impulsividad, atención sostenida y vigilancia, clasificados en tres rangos de gravedad: fuerte indicación, alguna indicación o ninguna indicación.

### 3.4.2. Instrumentos de evaluación nutricional

- Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) (Esteban-Figuerola et al., 2020; Trinidad et al., 2008). Este cuestionario contestado por los padres proporciona información sobre la alimentación de los participantes. Permite conocer la frecuencia de consumo semanal y mensual de diferentes grupos de alimentos. Para ello se utilizaron dos versiones. Un test validado de 41 ítems para los niños de preescolar y otro test, también validado de 45 ítems para los de educación primaria. Además, permite realizar un análisis cuantitativo de la ingesta ya que, con los datos obtenidos, se puede calcular el gramaje diario y/o semanal de consumo de cada alimento y/o grupo de alimentos, así como la cantidad de macro y micronutrientes, energía y agua que aportan. La información recogida en este cuestionario permite el cálculo del Índice de Calidad de la Dieta Española (ICDE) (*Spanish Diet Quality Index: SDQI*)

(Norte-Navarro & Ortiz-Moncada, 2011), que se obtiene a partir de la evaluación nutricional de nueve grupos de alimentos, cereales y derivados, verduras y hortalizas, frutas, leche y derivados, carnes, legumbres, embutidos y fiambres, dulces y refrescos con azúcar. Este índice compara las ingestas recomendadas con el consumo real y se establece una puntuación que puede ir de 0 a 100 puntos. Después se categoriza esa puntuación de la siguiente manera: Más o igual a 80 puntos: se considera que se sigue una alimentación saludable, de 79 a 50 puntos: la alimentación necesita mejorar y si esta puntuación es igual o menor a 49 puntos, se considera que la alimentación no es saludable.

- Medidas antropométricas. Se utilizó una cinta métrica SECA® para medir las circunferencias de la cabeza, el pecho, la cintura, la cadera, la parte media del muslo y la parte media del brazo en centímetros con una precisión de 1 mm. Se utilizó un estadiómetro SECA® con una precisión de 0,1 mm (PERILB-STND) para medir la estatura (cm), y básculas TANITA (BC 420SMA) para medir el peso (kg) y la composición corporal. Estos datos se obtuvieron mediante BIA, que proporcionó la FM (en kg y porcentaje), la masa magra (en kg y porcentaje) y el agua corporal total, así como el metabolismo basal y la bioimpedancia. Los procedimientos antropométricos se realizaron siguiendo el protocolo internacional establecido por *The FANTA Guide to anthropometry*. El peso y la talla se utilizaron para calcular el IMC (kg/m<sup>2</sup>) basándose en los Estándares de Crecimiento Infantil de la OMS. Una vez recogidos, todos los datos se transformaron a puntuaciones z mediante archivos de sintaxis de SPSS proporcionados por la OMS. Estas puntuaciones, proporcionan una forma

estandarizada de representar datos, facilitando la comparación y la interpretación de los resultados.

Instrumentos utilizados en para cada estudio				
		Proyectos		
Instrumentos:		EPINED	MetigenADHD	PRONED
Evaluación psicológica:				
TDAH	Conners ECGI	X	X	
	Conners ADHD	X	X	
	Conners Parents Short Form			X
	Entrevista K-SADS-PL	X	X	
TEA	SRS-2			X
Evaluación conductual y de funciones fisiológicas:				
BRIEF-2				X
CBCL		X	X	X
PAQ-C				X
CHIP-CE				X
Bruni				X
GI				X
Funcionamiento neuropsicológico:				
WPPSI-IV		X	X	X
WISC-IV		X	X	X
CPT 3				X
K-CPT 2				X
Evaluación nutricional:				
CFCA		X	X	X
Antropometría		X		X

### 3.5. Análisis estadístico

Antes de realizar los análisis estadísticos fundamentales en cada publicación, se examinó la distribución de los datos para determinar su normalidad. Se utilizaron las pruebas de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, dependiendo de si el tamaño de la muestra era superior o no a 50.

Se comprobaron las normas de aplicación de los test. En caso de no cumplirse se utilizaron pruebas no paramétricas. Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje (n) y las cuantitativas con la media (DE) o mediana (RIC).

En situaciones en las que la distribución se confirmó como normal, se aplicaron pruebas paramétricas como la prueba t de *Student*, pruebas t pareadas, ANOVA y ANOVA de medidas repetidas para variables continuas, así como de  $\text{Chi}^2$  para las variables categóricas. Por otro lado, cuando las pruebas de normalidad indicaron una distribución no normal, se optó por pruebas no paramétricas, tales como la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, el test de Kruskal-Wallis y la prueba de Friedman. En caso de variable categórica se usó la prueba de  $\text{Chi}^2$  no paramétrico.

El Análisis de Componentes Principales (ACP) se empleó para reducir la dimensionalidad de los datos alimentarios e identificar los patrones alimentarios predominantes en nuestra muestra. En contraste, para el análisis antropométrico, recurrimos a la Regresión Lineal Múltiple (RLM) para examinar posibles asociaciones entre las medidas antropométricas y el TDAH, considerando sus diversas presentaciones.

La corrección de Bonferroni controló las pruebas múltiples, y se proporcionó un intervalo de confianza del 95% para todas las estimaciones, y los análisis se realizaron con el software estadístico IBM SPSS 27 y 28.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella



## 4. Resultados

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

# Do children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Follow a Different Dietary Pattern than That of Their Control Peers?

Meritxell Rojo-Marticella, Victoria Arija, José Ángel Alda, Paula Morales-Hidalgo, Patricia Esteban-Figuerola and Josefa Canals

Nutrients 2022, 14(6), 1131

<https://doi.org/10.3390/nu14061131>



*nutrients*

(IF 2022: 5.9; Q1: 17/88)

## Resumen

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), con una prevalencia global del 2 al 7%, es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes en niños y adolescentes. Este estudio pretende explorar la relación entre el TDAH y la alimentación. Para ello se pretende analizar la ingesta alimentaria de sujetos con TDAH en dos grupos de edad y compararlo con sus compañeros control, así como con las recomendaciones de las guías dietéticas. Además, se pretende hacer un análisis de patrones alimentarios de estos niños y adolescentes, para conocer de qué manera se alimentan y nutren, y así explorar un área de interés fundamental en el contexto del desarrollo neurológico. La investigación abarcó a 259 niños en edad preescolar (57 con TDAH y 202 controles) y 475 niños en edad escolar (213 con TDAH y 262 controles) en España.

En la fase de diagnóstico, el TDAH se evaluó según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición), utilizando el Programa para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia en Niños en Edad Escolar para realizar entrevistas. La obtención de datos sobre la alimentación se realizó mediante cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. A través de un análisis de componentes principales, se identificaron patrones dietéticos, destacándose similitudes con la dieta occidental, dulce y saludable.

Los resultados revelaron que los participantes de todos los grupos de estudio deben mejorar su alimentación ya que su alimentación no se adaptaba a las

recomendaciones dietéticas. Por otro lado, se mostró una conexión negativa entre el TDAH y el patrón dietético saludable ( $p < 0.001$ ), contrarrestada por una asociación positiva con la dieta similar a la occidental ( $p = 0.004$ ). Además, se observó que los niños con presentación inatenta exhibían una menor adherencia (12.2%) a un patrón saludable en comparación con el grupo de control (39.9%) ( $p < 0.001$ ). Estos resultados enfatizan la influencia significativa del TDAH en los hábitos alimenticios, subrayando la susceptibilidad de los niños con presentación inatenta a adoptar prácticas alimenticias no saludables. Este valioso aporte proporciona una comprensión más profunda de la interrelación entre el TDAH y la alimentación en la población estudiada.



## Article

# Do Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Follow a Different Dietary Pattern than That of Their Control Peers?

Meritxell Rojo-Marticella <sup>1,2</sup>, Victoria Arija <sup>1,3</sup>, José Ángel Alda <sup>4,5</sup>, Paula Morales-Hidalgo <sup>1,2,3</sup>, Patricia Esteban-Figuerola <sup>1,2,3</sup> and Josefa Canals <sup>1,2,3,\*</sup>

- <sup>1</sup> Nutrition and Mental Health Research Group (NUTRISAM), Rovira i Virgili University (URV), 43201 Reus, Spain; meritxell.rojo@urv.cat (M.R.-M.); victoria.arija@urv.cat (V.A.); paula.morales@urv.cat (P.M.-H.); patricia.esteban@urv.cat (P.E.-F)
  - <sup>2</sup> Research Centre for Behavioral Assessment (CRAMC), Department of Psychology, Rovira i Virgili University (URV), 43007 Tarragona, Spain
  - <sup>3</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Rovira i Virgili University (URV), 43204 Reus, Spain
  - <sup>4</sup> Attention Deficit Hyperactivity Disorder Unit, Sant Joan de Déu Hospital, 08950 Barcelona, Spain; joseangel.alda@sjd.es
  - <sup>5</sup> Children and Adolescent Mental Health Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain
- \* Correspondence: josefa.canals@urv.cat

**Abstract:** Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in children and adolescents. A current area of interest is the association between ADHD and food consumption. The aim of this study was to determine the food consumption and dietary patterns of children with and without ADHD in relation to their age and ADHD presentation. The study involved 259 preschoolers aged 3 to 6 years old (57 with ADHD and 202 controls) and 475 elementary-school-age children, aged 10 to 12 years old (213 with ADHD and 262 controls) from Spain. ADHD was diagnosed in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition) from Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children interviews. Eating data were collected using a food consumption frequency questionnaire, and principal component analysis was carried out to analyze dietary patterns. Western-like, sweet, and healthy patterns were identified. The ADHD group was negatively associated with the healthy pattern ( $p < 0.001$ ) and positively associated with the Western-like diet ( $p = 0.004$ ). Children with inattentive presentation showed lower adherence (12.2%) to a healthy pattern than that of the control group (39.9%) ( $p < 0.001$ ). There is an association between ADHD and dietary habits; children with inattentive presentation may particularly be at risk of unhealthy eating habits.

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder; dietary patterns; school-age children; preschoolers; ADHD; food consumption



**Citation:** Rojo-Marticella, M.; Arija, V.; Alda, J.Á.; Morales-Hidalgo, P.; Esteban-Figuerola, P.; Canals, J. Do Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Follow a Different Dietary Pattern than That of Their Control Peers? *Nutrients* **2022**, *14*, 1131. <https://doi.org/10.3390/nu14061131>

Received: 9 February 2022

Accepted: 4 March 2022

Published: 8 March 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in children and adolescents. A recent systematic review established the global prevalence of ADHD to be between 2% and 7% [1]. However, depending on the study, this prevalence changes due to differences in age [2], sex [3], assessment methodology [4], and geographical location [3]. In Catalonia (Spain), one study that used administrative data for children aged 4 to 17 years estimated a prevalence of 4.06% [3], whereas in another study that looked at the school population, the rate was estimated to be 5.5% (3% for preschool children and 7.7% for school-age children) [2]. The prevalence of ADHD is higher in boys than that in girls, with a sex ratio of 2:1 in most studies [1–3].

The cause of ADHD is unclear. While genetic factors [5] play an important role, several environmental factors in the early stages of life can also alter neurodevelopment and increase the risk of ADHD [6,7]. Starting in pregnancy, nutrition is an important environmental risk factor for ADHD. Association was found between ADHD, and the mother's altered nutritional and metabolic status [8]. In contrast, a healthy diet without ultraprocessed products [9] and a diet with a low inflammatory index (DII) during pregnancy [10] are associated with a lower incidence of ADHD in offspring.

Associations between nutritional status and ADHD in children have also been analyzed. In this regard, dietary factors have been examined for their possible role in the etiology and treatment of this disorder. Some studies found altered levels of certain oligo elements such as magnesium, iron, and zinc in serum in children with ADHD [11–15]. For these reasons, several studies attempted to find a more natural, as opposed to pharmacological, treatment for ADHD; hence, various systematic reviews analyzed the effect of different nutritional interventions on behavioral symptomatology [13,16–23], but were unable to find clear supporting evidence. Furthermore, other authors studied the relationship between diet and ADHD versus non-ADHD. These studies used dietary patterns to evaluate the nutrition of children and adolescents with ADHD, and found relationships between ADHD and unhealthy diets [24,25], such as the fast food, sweet, and Western [26–30] patterns. This means that children and adolescents with ADHD prefer superfluous food with greater palatability and lower nutritional quality. They have a higher intake of unhealthy high-sugar and high-fat food, and a lower intake of fruits, vegetables, wholegrain cereals, and quality protein foods. This diet may contribute to the obesity risk found in samples of children with ADHD. A relationship was also found between obesity and ADHD, with obesity in children regarded as when the body mass index (BMI) is above the 95th percentile for age and sex [31,32], and in adults when the BMI is equal or greater than 30 kg/m<sup>2</sup> [33]. In Spain, two studies specifically explored the association between ADHD diagnosis and the Mediterranean diet, a healthy dietary pattern that includes great diversity and high frequency of fiber-rich food such as fruits and vegetables, healthy fatty acids, proteins, and cereals of high nutritional quality [34,35]. They found lower adherence to the Mediterranean diet in children and adolescents with ADHD than that in controls, and less healthy habits in the eating process. However, these and other studies either do not provide data in terms of age periods or subtypes of ADHD presentation (inattentive, hyperactive–impulsive (H–I), or combined), or the sample size was not large enough. In addition, they did not consider factors that may influence the diet, such as socioeconomic level [36], psychological comorbid (internalizing) problems with ADHD [37,38], sex differences [6], pharmacological treatment [39], intelligence quotient [40], and ASD comorbidity [38].

In the present study, we aim to determine the type of diet in a sample of Spanish children with ADHD from two age groups: preschool and elementary school age. First, we analyze the food consumption of children with ADHD in comparison with their control peers and with the dietary guidelines for their age group. Second, we describe the dietary patterns of children with ADHD in relation to ADHD presentations in comparison with those of the control participants. We study differences according to age and the presentation of ADHD in relation to variables that may affect their eating habits, such as sex, parents' educational level and profession (PELP), pharmacological treatment, intellectual quotient (IQ), internalizing problems, and the presence of any autism spectrum disorder (ASD) comorbidity. We hypothesize that children with ADHD have a low-quality diet with a lower intake of fruits and vegetables than that of their peers without the disorder, and that this shows up specifically in children with combined or hyperactive–impulsive (H–I) ADHD presentations. Moreover, we hypothesize that food consumption generally differs from the established recommendations by dietary guidelines.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Participants

The participants in this study come from two research projects carried out in Spain: the Neurodevelopmental Disorders Epidemiological Research Project (EPINED) and the characterization of the metabolic profile (bacterial and nonbacterial) in children and adolescents with ADHD and evaluation of its value as a diagnostic marker (MetigenADHD). EPINED was a two-phase study carried out between 2014 and 2019 with the main aim of estimating the prevalence of ADHD and autism spectrum disorder (ASD) in the school population (preschoolers and elementary-school children) of the province of Tarragona, Catalonia, Spain. In the first phase, the risk of both disorders was screened by validated tests administered by parents and teachers ( $n = 3727$ ). In the second phase, children at risk and a control group without risk (781 children; 259 preschoolers) were individually assessed by trained clinicians to confirm ADHD and ASD diagnoses according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition) (DSM-5). Participants received a positive diagnosis of ADHD (i.e., clinical ADHD) when information in the K-SADS-PL interview met the DSM-5 criteria for any of the three presentations of ADHD (inattentive, hyperactive-impulsive, and combined). Two children who had been diagnosed were considered to have clinical ADHD, although they were in partial remission from symptoms due to pharmacological or psychological treatment. Participants were considered to have subclinical ADHD when they scored positive on parent and teacher Conners' 10-item indices ( $T \geq 65$ ) and presented on the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS-PL) [41] four or five manifestations for any of the ADHD presentations (inattentive or hyperactive-impulsive) with considerable impact on their functioning. Further descriptions of the EPINED project can be found in Canals et al. [2], and Morales, Voltas, and Canals [42]. The MetigenADHD study was carried out between 2017 and 2019 in Barcelona (Catalonia, Spain) with the aim of evaluating the role of metabolites present in feces and urine as diagnostic markers of ADHD in children and adolescents. In this study, children with an ADHD diagnosis were recruited by the ADHD unit of Sant Joan de Déu Hospital (Barcelona). The study was offered to families who were accessing the unit for the first time and who were diagnosed de novo or confirmed in relation to previous data. The total sample of the current report comprised 210 children with ADHD (42 preschoolers and 168 from elementary school), 60 with subclinical ADHD (15 preschoolers and 45 from elementary school), and 464 controls, who were children without an ASD or ADHD diagnosis (202 preschoolers and 242 from elementary school).

### 2.2. Psychological Assessment

For the ADHD diagnosis, the K-SADS-PL semistructured diagnostic interview was administered to the parents. Two instruments were used to diagnose ASD: the Autism Diagnostic Observation Schedule (2nd edition) (ADOS-2) [43] and the Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) [44]. The parents of all the children answered the Child Behavior Checklist (CBCL) [45] to obtain information on psychological and emotional problems (externalizing, internalizing, and total problems). To estimate overall intelligence (IQ), the Spanish versions of the Wechsler Scales of Intelligence for preschool (WPPSI-IV) and elementary-school (WISC-IV) children were administered. All the administered tests had good psychometric reliability and validity properties [46–48]. The tests were administered in person, and parents and children answered separately. All diagnoses were by trained psychologists and psychiatrists. Further information about the psychological assessment methodology of the EPINED project can be found in studies by Canals et al. [2], and Morales, Voltas, and Canals [42].

### 2.3. Nutritional Assessment

Data on the participants' eating habits were collected by their parents using two different food consumption frequency questionnaires (FCFQ), with one validated for preschool



children (41 items [49]) and another validated for elementary-school children (45 items [50]). These questionnaires gave us information about servings per week and per month. The grams per day of each item were calculated in relation to the age of the participants and the size of the recommended ration as stipulated by the regional health authority [51] and in agreement with the experts in this field in our research group [52–54].

The dietary guidelines of the Spanish Society of Community Nutrition (SENC) [55] were used to compare the frequency of food consumption (servings per day or per week) with the recommended frequency of consumption for children. The studied food groups (and subgroups) are presented in Supplementary Table S1.

The Spanish Quality Diet Index (SQDI) [56] was used. This index includes nine food groups on the basis of their nutritional quality. Therefore, meat, fish, and eggs were regrouped into a single group, and sweets and sweet cereals were also grouped into a single group. The index compared recommended servings with real consumption and gave a score of between 0 and 100 points. Lastly, these scores were classified into three categories:  $\geq 80$ , healthy; 50–79, needs to improve; and  $\leq 49$ , unhealthy [56].

Principal component analysis (PCA) following general procedures was used to identify the dietary pattern [57].

#### 2.4. Other Variables

##### 2.4.1. Anthropometric Measurements

A dietitian certified by the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) took the anthropometric measurements. A SECA<sup>®</sup> stadiometer, accurate to 0.1 mm (PERILB-STND), was used to measure height (cm), and TANITA scales (BC 420SMA) were used to measure weight (kg). Then, body mass index (BMI)(Kg/m<sup>2</sup>) and the BMI z score were calculated on the basis of the World Health Organization Child Growth Standards [58].

##### 2.4.2. Sociodemographic Data and Parents' Educational Level and Profession

Sociodemographic data were reported by parents, and parents' education level and profession (PELP) were calculated by adapting the Hollingshead [59] index formula.

#### 2.5. Statistical Analysis

To describe the study sample, variables were compared by age group (preschool and elementary school) and diagnosis (clinical ADHD, subclinical ADHD, and controls).

ANOVA was used to analyze food intake in grams for each diagnosis (clinical, sub-clinical, and control) and for each age group. No differences were found between diagnosis (clinical and subclinical) or presentations, so the ADHD group was created from clinical and subclinical subgroups. For the food intake per servings analysis, in addition to the diagnosis groups, we combined the two age groups. In this case, the number of servings is the same for both age groups but the grams per intake is not. After combining the groups for both analyses, Student's *t*-test was used instead of ANOVA. Lastly, we carried out ANCOVA, adjusting for our control variables.

PCA was used to identify the dietary patterns. First, FCFQ items were grouped into the 20 food groups presented later in the Results section. In the analytical process, we used similar parameters to those in other studies of dietary patterns [57]. Consumed grams were standardized in each food group, so that they all had the same weight in the analytical item given their different average consumption values. Analysis gave an eigenvalue for each component. Those with an eigenvalue  $>1$  were factors to be extracted. A Scree plot test was generated to confirm the number of factors to retain. A factor loading matrix was also generated to extract weights (factor loading) for each analyzed food group. Food groups with factorial load  $\geq 0.30$  were regarded to be important contributors to the dietary patterns. Dietary pattern score was generated for each pattern and participant; these variables were calculated as linear combinations of the standardized intake of the 20 food groups weighted by their factor score coefficients, which were automatically generated by the statistical

software. With this method, all adolescents received a score for the 3 measured dietary patterns. Then, the dietary pattern scores were categorized into tertiles. ANOVA and Student's *t*-test analysis were performed to assess associations between the dietary patterns and the different groups in diagnostic categories (a) ADHD diagnoses (ADHD vs control) and (b) with ADHD presentation (inattentive, hyperactive-impulsive (H-I) and combined). ANCOVA was used to adjust for covariates that may be related to food consumption: sex, PELP, internalizing problems, pharmacological treatment, IQ, and ASD comorbidity. Chi-squared analyses were performed to identify the level of participant adherence to each dietary pattern. Control for multiple testing with Bonferroni correction was performed within the ANOVA, ANCOVA, and chi-squared tests. A 95% confidence interval was provided for all estimations. Statistical analyses were performed using IBM SPSS 27.

### 3. Results

#### 3.1. Study Sample Description

Table 1 presents the sociodemographic, psychological, nutritional, and anthropometrical characteristics per age group and ADHD diagnosis. Preschoolers were aged from 3 to 6 years old, and elementary schoolers were aged from 10 to 12 years old. Participants were 210 with ADHD, 60 with subclinical ADHD, and 464 controls. Most of the sample was Spanish and had a medium score for parents' educational level and profession. No differences were found in the BMI and BMI z scores in either of the two age groups. Although the score was within the mean range, we found significantly lower IQ in the preschoolers and elementary group with ADHD in relation to the control group. A total of 34.5% of the elementary school-age children with ADHD were receiving pharmacological treatments, and 100% of these were stimulant drugs. Internalizing problems measured by the CBCL showed higher scores in both the clinical and subclinical groups compared to the control group for both age groups.

#### 3.2. Food Consumption

Food consumption in grams and servings was calculated for the three diagnosis groups, and no differences were shown between the clinical and subclinical groups, or between presentations of ADHD. For these reasons, food consumption was recalculated after combining the ADHD groups (ADHD and subclinical ADHD, and their presentations). Supplementary Table S1 shows these results in grams per day, analyzed for each age group. In preschoolers, only preserved fruit showed clearly higher consumption in the ADHD group. When analysis was adjusted with covariates (ANCOVA), results did not change (see Supplementary Table S1).

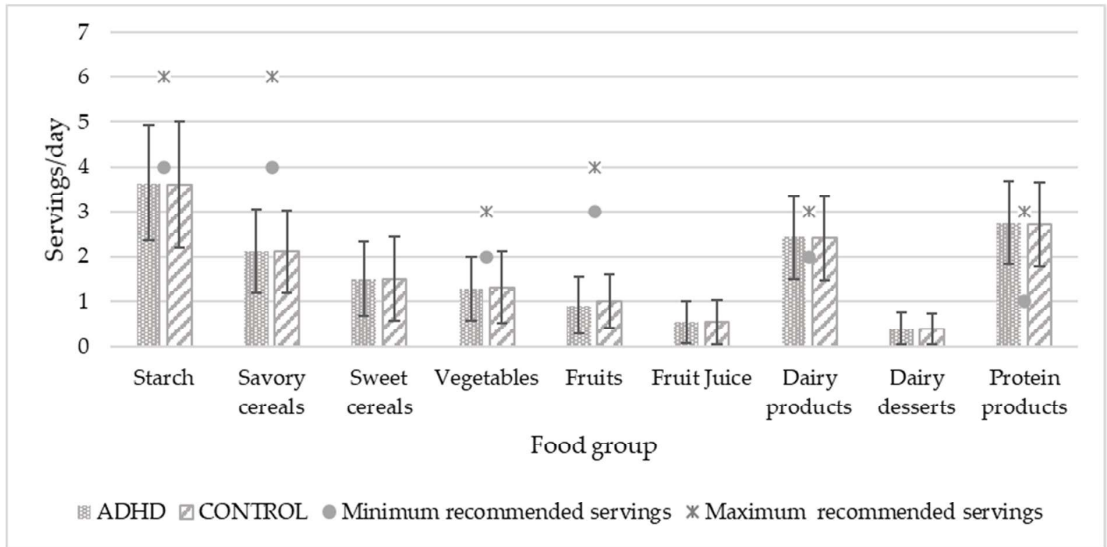
To compare food consumption with SENC recommendations, the two age groups were combined because the servings were the same for both. Figures 1 and 2 show the food consumption in servings per day and per week, respectively. Significant differences were found in fruit consumption ( $p = 0.033$ ), which was higher in the control group. In both graphs, minimal and maximal servings recommended by the public administration are expressed by dots and asterisks, respectively, except for those foods that should not be eaten or should be eaten occasionally, for which there is no recommendation. Only the consumption of protein foods in general, dairy products (milk, yogurt, and cheese), and fish agreed with the experts' recommendations.

After calculation, the SDQI did not show any differences in either of the two age groups. In preschool children, 95.20% of the children with ADHD and 96% of the control group needed to improve their diet quality ( $p = 0.905$ ). In the elementary-school-age group, 92.30% of the children with ADHD and 92.40% of the control group also needed to improve ( $p = 0.992$ ) (for more results, see Supplementary Table S2).

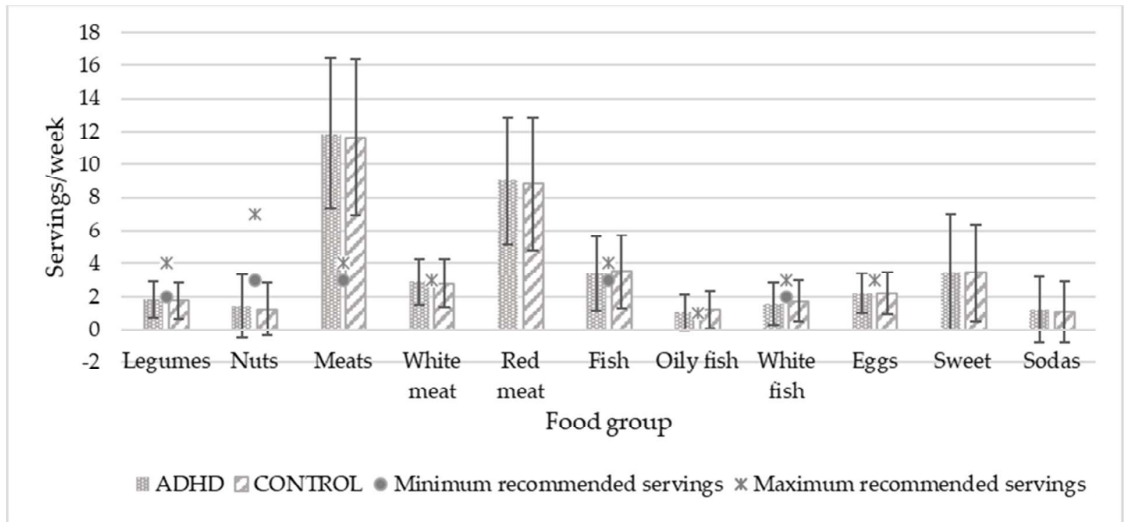
**Table 1.** Sociodemographic, psychological, nutritional, and anthropometric characteristics per age group and ADHD diagnosis.

	Preschool-Age Children			Elementary School-Age Children			<i>p</i>
	ADHD <sup>a</sup> <i>n</i> = 42	Subclinical <sup>b</sup> <i>n</i> = 15	Control <sup>c</sup> <i>n</i> = 202	ADHD <sup>a</sup> <i>n</i> = 168	Subclinical <sup>b</sup> <i>n</i> = 45	Control <sup>c</sup> <i>n</i> = 262	
Age, Years *	5.18 (0.41)	4.90 (0.60)	5.09 (0.69)	11.02 (0.71)	10.98 (0.47)	11.11 (0.55)	0.208
Sex, Males	66.70 (28)	46.70 (7)	57.90 (117)	73.20 (123)	53.30 (24)	56.50 (148)	<b>0.001</b>
Origin (Spanish)	95.20 (40)	73.30 (11)	76.70 (155)	87.50 (147)	88.90 (40)	87.00 (228)	0.439
ADHD presentation							
Inattentive	7.10 (3)	-	-	40.50 (68)	60.00 (27)	-	<b>&lt;0.001</b>
Hyperactive-impulsive	31.00 (13)	53.30 (8)	-	7.70 (13)	13.30 (6)	-	
Combined	61.90 (26)	46.70 (7)	-	51.80 (87)	26.70 (12)	-	
PELP classification							
Low	23.80 (10)	40.00 (6)	15.30 (31)	19.00 (32)	22.20 (10)	14.90 (39)	0.677
Medium	64.30 (27)	46.70 (7)	64.40 (130)	62.50 (105)	57.80 (26)	65.30 (171)	
High	11.90 (5)	13.30 (2)	20.30 (41)	18.50 (31)	20.00 (9)	19.80 (52)	
BMI *	16.2 (2.36)	15.19 (1.20)	15.90 (2.16)	19.82 (4.00)	19.69 (3.88)	19.78 (3.89)	0.983
zBMI *	0.50 (1.39)	-0.12 (0.85)	0.30 (1.32)	0.75 (1.41)	0.74 (1.39)	0.77 (1.37)	0.993
IQ *	89 (15)	102 (16)	99 (15)	96 (14)	99 (13)	104 (16)	<b>&lt;0.001</b>
							<b>&lt;0.001</b> ac
ASD							
Subclinical	11.90 (5)	-	-	6.50 (11)	2.20 (1)	-	<b>&lt;0.001</b>
Clinical	14.30 (6)	-	-	7.10 (12)	-	-	
CBCL score *	65.93 (10.58)	64.33 (7.22)	56.27 (11.05)	61.95 (9.41)	56.20 (8.37)	54.18 (9.87)	<b>&lt;0.001</b> ac
							<b>&lt;0.001</b> ab
Stimulant treatment	-	-	-	34.50 (58)	-	-	<b>&lt;0.001</b>

ADHD, attention-deficit hyperactivity disorder; Control, children without ADHD; PELP, parents' educational level and profession; BMI, body mass index; zBMI, BMI for age (% score); IQ, intelligence quotient; ASD, autism spectrum disorder. \* Mean (SD); percentage (*n*) ANOVA was used for quantitative variables, and chi<sup>2</sup> for qualitative. Significant differences in bold (*p* < 0.05). For subgroups, only significant *p* values are shown. Superscript letters of *p* values indicate in which subgroups significance was reduced.



**Figure 1.** Daily food consumption of study population in relation to recommended servings. Servings/day values are expressed by mean and standard deviation. Significant differences in fruit consumption are higher in the control group with  $p = 0.033$ .  $p < 0.05$ .



**Figure 2.** Weekly food consumption of study population in relation to recommended servings. Servings/day values are expressed by mean and standard deviation. No significant differences were shown.  $p < 0.05$ .

### 3.3. Dietary Patterns

Principal component analysis was performed for each age group. Three dietary patterns were identified with the same consumption trend for the two age groups. In this way, and to obtain more consistent results, analysis was repeated by combining the two age groups. Table 2 shows the factor-loading matrix with the three main dietary patterns created by principal factor analysis with a total variance of 32.103%. Food groups where the loading score was  $\geq 0.3$  in more than one dietary pattern were assigned to the pattern with the highest loading score.

**Table 2.** Factor-loading matrix for three dietary patterns.

	Dietary Patterns		
	Western-Like	Sweet	Healthy
Dairy products	0.114	0.208	0.205
Eggs	<b>0.383</b>	0.020	0.330
White meat	<b>0.562</b>	−0.266	−0.138
Red and processed meat	<b>0.624</b>	−0.023	−0.215
Seafood	<b>0.408</b>	−0.080	−0.103
Savory cereals	<b>0.523</b>	−0.154	−0.267
Potatoes	<b>0.546</b>	0.112	0.089
Legumes	<b>0.533</b>	−0.323	0.009
Sodas	<b>0.435</b>	0.304	−0.286
Cooked vegetables	<b>0.476</b>	−0.457	0.260
Dairy desserts	0.257	<b>0.426</b>	−0.187
Sweet cereals	0.334	<b>0.606</b>	−0.007
Preserved fruit	0.260	<b>0.568</b>	0.009
Sweets	0.227	<b>0.537</b>	−0.042
Nuts	0.344	0.052	<b>0.390</b>
White fish	0.070	0.266	<b>0.489</b>
Raw vegetables	0.316	−0.194	<b>0.423</b>
Fresh fruit	0.268	−0.187	<b>0.388</b>
Olive oil	−0.293	0.216	<b>0.484</b>
Oily fish	−0.009	0.185	<b>0.277</b>
% of variance	14.903	9.753	7.446

Factor-loading highlighted in bold to show the food groups classification.

The first pattern was tagged as Western-like, and was formed by eggs, white, red, and processed meat, seafood, savory cereals, potatoes, legumes, sodas, and cooked vegetables. The second pattern was tagged as Sweet, formed by dairy desserts, sweet cereals, preserved fruit, and sweets. The last one was tagged as Healthy and included nuts, fish (white and oily), raw vegetables, fresh fruit, and olive oil. Lastly, they were ranked and converted into tertiles to analyze adherence.

Table 3 shows dietary pattern scores in mean (SD) for the diagnosis and ADHD presentations. After adjusting for our control variables, the Western-like pattern showed a higher score in the ADHD group than that of the control group ( $p = 0.004$ ). Among presentations, only ‘inattentive’ had a higher score than that of the control group ( $p = 0.004$ ). The Healthy pattern had a higher score in the control group than that in the ADHD group ( $p < 0.001$ ). Table 4 shows the adherence to these patterns. The control group had a higher adherence (39.9%) to the Healthy dietary pattern ( $p < 0.001$ ) than the ADHD group did (22.2%). Among the presentations, the inattentive type showed the lowest adherence (45.9%) to that pattern ( $p < 0.001$ ). In contrast, no significant differences were found for the Western-like and sweet dietary patterns.

**Table 3.** Dietary pattern by diagnosis and ADHD presentation.

	Total ADHD							
	ADHD Presentation			Control				
	Inattentive <sup>a</sup> n = 98	H-I and Combined <sup>b</sup> n = 172	H-I and Combined <sup>b</sup> n = 464	p ADHD-Control	p ADHD-Control	p Presentations-Control		
Western-like dietary pattern	222.89 (77.06)	234.52 (88.43)	216.26 (69.16)	209.46 (68.64)	0.015	0.004	0.007 0.005 <sup>ac</sup>	0.004 0.003 <sup>ac</sup>
Sweet dietary pattern	68.91 (39.77)	67.12 (41.35)	69.93 (38.92)	68.54 (36.48)	0.897	0.537	0.834	0.697
Healthy dietary pattern	137.11 (59.56)	121.50 (55.78)	146.01 (59.96)	155.77 (64.05)	<0.001	<0.001	<0.001 <sup>ac</sup>	<0.001 <sup>ac</sup>
						Adjusted <sup>1</sup>	Raw	Adjusted <sup>1</sup>
							0.006 <sup>ab</sup>	0.001 <sup>ab</sup>

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; Control, children without ADHD; H-I, hyperactive-impulsive. Values in mean (SD). <sup>1</sup> *p* value adjusted for sex, PELP, pharmacological treatment, IQ, internalizing problems (CBCL), and ASD comorbidity. Significant differences in bold (*p* < 0.05). For subgroups, only significant *p* values are shown. Superscript letters of *p* values indicate in which subgroups the significance is reduced.

**Table 4.** Dietary pattern adherence per diagnosis and ADHD presentation.

	Total ADHD		ADHD Presentation		Control	
			Inattentive <sup>a</sup>	H-I and Combined <sup>b</sup>	ADHD-Control	p Presentations-Control
	n = 270	n = 98	n = 172	n = 464		
Western-like dietary pattern	31.1% (84)	25.5% (25)	34.3% (59)	34.5% (160)	0.052	0.088
Low adherence	30.0% (81)	32.7% (32)	28.5% (49)	35.3% (164)		
Medium adherence	38.9% (105)	41.8% (41)	37.2% (64)	30.2% (140)		
Sweet dietary pattern	36.3% (98)	40.8% (40)	33.7% (58)	31.5% (146)	0.401	0.515
Low adherence	32.2% (87)	29.6% (29)	33.7% (58)	34.1% (158)		
Medium adherence	31.5% (85)	29.6% (29)	32.6% (56)	34.5% (160)		
High adherence	38.5% (104)	45.9% (45)	34.3% (59)	30.2% (140)	<0.001	<0.001
Healthy dietary pattern	39.3% (106)	41.8% (41)	37.8% (65)	30.0% (139)		0.009 <sup>ab</sup>
Low adherence	22.2% (60)	12.2% (12)	27.9% (48)	39.9% (185)		<0.001 <sup>ac</sup>
Medium adherence						0.018 <sup>bc</sup>
High adherence						

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; Control, children without ADHD; H-I, hyperactive-impulsive. Values in percentage (*n*). Significant differences in bold (*p* < 0.05). For subgroups, only significant *p* values are shown. Superscript letters of *p* values indicate in which subgroups significance is reduced.

#### 4. Discussion

This study provided us with knowledge about how children with ADHD and its presentations in two age groups eat in comparison with their control peers and about their adherence to the dietary guidelines. It allowed for us to demonstrate that children with ADHD, and especially the inattentive presentation, had a less healthy diet than the children in the control group did. However, all participants needed to improve their diet because they did not follow the established dietary recommendations.

We considered two age groups on the basis that they would present differences in the consolidation of habits. Furthermore, in young children such as preschoolers, there is usually a higher proportion of hyperactivity, which decreases with age [2], while inattention persists throughout life. We thought that these characteristics could affect eating behavior depending on age. However, after analysis, we did not find any remarkable differences between age groups either in terms of food intake (by grams or servings) or between children with ADHD and their control peers. Results did not change after adjusting for our control variables (sex, PELP, internalizing problems, pharmacological treatment, IQ, and ASD comorbidity). In contrast, Rios-Hernandez et al. [34], in their study on the Mediterranean diet and ADHD, found that children with ADHD had lower consumption of vegetables and oily fish, and a higher consumption of sugar, candy, and cola and noncola soft drinks than children in the control group did. This difference in sweet consumption could be due to the fact that our sample was much larger, and included both clinical cases and school children. It provided more diversity in relation to symptom severity which may affect our results by attenuating the observations regarding sweet consumption. We also thought that another reason was the lack of medicated subjects in the Rios-Hernandez et al. study. Children with ADHD have a chemical imbalance of dopamine and noradrenaline neurotransmitters, and a dysfunction in the regulatory circuits between the prefrontal cortex and the basal ganglia, which actively participate in executive functions and are related to the reward system [60]. Stimulant treatment increases this dopamine by blocking its transporters, resulting in an increase in this neurotransmitter. However, although a total of 36% of the elementary group in our study were medicated with stimulant drugs, after applying the control variables (including pharmacological treatment), sweets consumption did not change.

Regarding the daily and weekly servings of food consumption, our sample only respected the SENC [55] recommendations for three items: protein products, dairy products, and oily fish. Those intakes were adequate in both the ADHD and control groups. Consumption of the rest of the items in both groups were far above the recommended amounts (such as fruit juice, dairy desserts, meats, especially red meat, sweet cereals, and sweet sodas) or far below (such as starch, vegetables, fruits, legumes, nuts, white meat, white fish, and eggs). This is linked to the low scores observed in the SDQI for the entire sample, and indicates the need to improve children's diets in general. These results paint a picture of a current problem in many developed countries: nutritional deficiencies and excesses that can lead to childhood obesity. In 2019, a study on nutrition, physical activity, child development, and obesity (Aladino) in Spain showed that 23.3% of children between 6 and 9 years were overweight, and 17.3% were obese [61]. In Europe, the European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) carried out in 2017 by the World Health Organization (WHO) showed that the Mediterranean countries (Cyprus, Greece, Italy, and Spain) had the highest rates of childhood overweight and obesity [62]. Although we were not looking for causality, we thought it was important to know if our participants were following dietary guidelines, because it offers information about their eating habits. If children with ADHD were the only ones who did not follow dietary guidelines, this would also give us valuable information.

Results of the food consumption comparisons did not provide any conclusions about the quality of our participants' diets. The quality of the diet is not only determined by the consumption of some food or group of foods, but by way of eating while following a



dietary pattern. Tucker [63] also stated that the establishment of dietary patterns is better and more useful for health promotion. In the study by Rios-Hernandez et al. [34], the Mediterranean diet was considered to be a dietary pattern itself, and was extracted directly from the KIDMED test. In contrast, our dietary patterns were established through factor analysis. Our methodology was used in several settings and is suitable for describing the usual dietary intake [64].

As far as dietary patterns are concerned, PCA results showed three main ways of eating, which we named Sweet, Healthy, and Western-like. In the latter case, it is important to say Western-like and not simply Western because this pattern also contains healthy foods, such as cooked vegetables and legumes. Traditionally, in this region, cooked vegetables are usually eaten with boiled potatoes and legumes with some processed meat, a fact that may drag this healthy food into the Western-like pattern. In line with studies by Abbasi et al. [27], and Howard et al. [28], the systematic review by Del-Ponte et al. [24], and the meta-analysis by Shareghfarid et al. [25], we found positive association between the Western pattern and ADHD. Yan et al. [29] found that unhealthy patterns such as processed food, snacks, and beverages were positively associated with ADHD symptomatology. Moreover, that this association was especially strong among those who presented inattention, much more than that among the other ADHD subtypes or the control group. In terms of adherence, although only a statistical trend was observed, the ADHD group had the highest adherence to the Western-like pattern. Furthermore, Henriksson et al., using data from the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study, suggested that attention capacity could be influenced by healthy dietary patterns in adolescence, but that the study design meant that conclusions could not be drawn about the causality and the direction of the associations [65]. Furthermore, these consumption trends of the Western-like pattern also agree with Lee et al. [66], who found that meat and carbohydrate patterns were associated more with the inattentive kind of risk in children at 6 years of age. This association that we found for inattention in our study contradicts the previously stated hypothesis that there should be more possible differences between the ADHD and the control group in the H-I and combined presentations due to their clinical characteristics of less inhibitory control and greater self-regulation problems. However, our data support those found in adults, which demonstrated that inattentive symptoms of ADHD were also directly related to bingeing or disinhibited eating behavior, and indirectly to internal appetite signals by pathways of association via negative mood [67,68]. This emotional dysregulation may lead to emotional eating, which in turn may significantly influence the individual's food choices (usually for unhealthy and comfort food). This food activates dopamine by acting as a stimulus for the reward system [37,60,69,70].

As far as the Healthy pattern is concerned, our results agree with those of Abbasi et al. [27], Dong Woo et al. [71], Yan et al. [29], Shareghfarid et al. [25], and Zhou et al. [72], who found a negative association between that pattern and ADHD. We also found that the Healthy pattern was positively associated with the control group, which adhered to this pattern much more than any of the ADHD presentations. Although both presentations showed significantly low adherence to this pattern, the inattentive one had the lowest preference for this way of eating.

After analysis, we did not find any differences for the Sweet pattern between the ADHD and the control groups, or for the H-I and combined presentations, as we expected. As previously mentioned, the use of stimulant drugs could relieve the craving for sweets. In this regard, 72.88% of the medicated children (all with stimulant drugs) presented the H-I and combined presentation. However, we did not find any differences after adjusting for pharmacological treatment. In agreement with our results, Bowling et al. [30] found that their participants continued eating in an unhealthy way despite their medication.

In contrast to our findings, Azadbakht and Esmailzadeh [26] concluded from a cross-sectional study in Iran that the Sweet dietary pattern was associated with a higher prevalence of ADHD but did not find a positive or negative association between the Western or Healthy patterns and ADHD as we did. This disagreement could be due to food



differences between cultures. Moreover, their study did not include preschool children, who do not have the same choice capacity as that of older children, who can buy food at the school canteen. In addition, our study sample was larger and had a higher percentage of medicated children.

#### *Strengths and Limitations*

A strength of this study is the large number of participants composing a representative sample of the Spanish child population and the different ADHD presentations. Furthermore, psychological and nutritional assessment was performed by rigorous and validated methodologies. In terms of limitations, the fact that is not a longitudinal study did not allow for us to determine the directionality of the relation and see whether the diet helps or aggravates the symptomatology of ADHD. Although FCFQ is a great tool that gave us many useful data, a three-day record questionnaire and nutritional biochemistry profiles could give us additional and more realistic information about the children's feeding process. In addition, this information was reported by external observers, these being either the parents or legal guardians because of the participants' age. Elementary-school-age children, mostly those with ADHD, could consume unhealthy foods such as sweets and not tell their parents, meaning that it would not have been recorded, leading to a possible reporting bias.

#### **5. Conclusions**

The ADHD group, especially the inattentive presentation, adhered less to the Healthy pattern than the control group did, and it was positively associated with the Western-like pattern. The control group had the highest adherence to the Healthy pattern. However, the two groups had a similar adherence to the Sweet dietary pattern. This, the recommended servings comparison, and the SDQI results show that the study population generally has a poor-quality diet that it needs to improve to prevent future health issues.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu14061131/s1>, Table S1: Food consumption in grams/day per age group and ADHD diagnosis; Table S2: Spanish Diet Quality Index scores by diagnosis.

**Author Contributions:** Conceptualization, V.A. and J.C.; methodology, V.A. and J.C.; formal analysis, M.R.-M. and V.A.; investigation, J.Á.A., P.M.-H., P.E.-F. and J.C.; data curation, M.R.-M., P.M.-H. and P.E.-F.; writing—original draft preparation, M.R.-M., V.A. and J.C.; writing—review and editing, M.R.-M., V.A., J.Á.A., P.M.-H. and J.C.; funding acquisition, J.Á.A. and J.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and the European Regional Development Fund (ERDF) under grants PSI2015-64837-P and RTI2018-097124-B-I00, and Fundación Alicia Koplowitz, XIII Convocatoria de Ayudas a la Investigación para proyectos de Psiquiatría y Neurociencias del Niño y Adolescente y de Neuropediatría.

**Institutional Review Board Statement:** The EPINED study protocol was validated by the Ethics Committee at the Sant Joan University Hospital (13-10-31/10proj5) and the MetigenADHD protocol was validated by the Ethics Committee at the Sant Joan de Déu Hospital (PIC-50-17).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all individual participants included in this study. Consent for publication was provided by all participants.

**Acknowledgments:** Universitat Rovira i Virgili's Martí Franqués Grant 2020PMF-PIPF-36. The authors are grateful to the URV's Language Service for reviewing the manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Sayal, K.; Prasad, V.; Daley, D.; Ford, T.; Coghill, D. ADHD in children and young people: Prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry* **2018**, *5*, 175–186. [[CrossRef](#)]
2. Canals Sans, J.; Morales Hidalgo, P.; Roigé Castellví, J.; Voltas Moreso, N.; Hernández Martínez, C. Prevalence and epidemiological characteristics of ADHD in pre-school and school age children in the province of Tarragona, Spain. *J. Atten. Disord.* **2020**, *25*, 1818–1833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Pérez-Crespo, L.; Canals-Sans, J.; Suades-González, E.; Guxens, M. Temporal trends and geographical variability of the prevalence and incidence of attention deficit/hyperactivity disorder diagnoses among children in Catalonia, Spain. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 6397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Polanczyk, G.V.; Willcutt, E.G.; Salum, G.A.; Kieling, C.; Rohde, L.A. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Epidemiol.* **2014**, *43*, 434–442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Akutagawa-Martins, G.C.; Rohde, L.A.; Hutz, M.H. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An update. *Expert Rev. Neurother.* **2016**, *16*, 145–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Roigé-Castellví, J.; Morales-Hidalgo, P.; Voltas, N.; Hernández-Martínez, C.; van Ginkel, G.; Canals, J. Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2020**, *1*, 3. [[CrossRef](#)]
7. Zhang, T.; Sidorchuk, A.; Sevilla-Cermeño, L.; Vilaplana-Pérez, A.; Chang, Z.; Larsson, H.; Mataix-Cols, D.; Fernández De La Cruz, L. Association of cesarean delivery with risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open* **2019**, *2*, e1910236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Vohr, B.R.; Davis, E.P.; Wanke, C.A.; Krebs, N.F. Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. *Pediatrics* **2017**, *139*, S38–S49. [[CrossRef](#)]
9. Borge, T.C.; Biele, G.; Papadopoulou, E.; Andersen, L.F.; Jacka, F.; Eggesbø, M.; Caspersen, I.H.; Aase, H.; Meltzer, H.M.; Brantsæter, A.L. The associations between maternal and child diet quality and child ADHD—Findings from a large Norwegian pregnancy cohort study. *BMC Psychiatry* **2021**, *21*, 139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Lertxundi, N.; Molinuevo, A.; Valvi, D.; Gorostiaga, A.; Balluerka, N.; Shivappa, N.; Hebert, J.; Navarrete-Muñoz, E.M.; Vioque, J.; Tardón, A.; et al. Dietary inflammatory index of mothers during pregnancy and attention deficit-hyperactivity disorder symptoms in the child at preschool age: A prospective investigation in the INMA and RHEA cohorts. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2021**, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Skalny, A.V.; Mazaletskaia, A.L.; Ajsuvakova, O.P.; Bjørklund, G.; Skalnaya, M.G.; Chao, J.C.J.; Chernova, L.N.; Shakieva, R.A.; Kopylov, P.Y.; Skalny, A.A.; et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2020**, *58*, 126445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Luo, J.; Mo, Y.; Liu, M. Blood and hair zinc levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.* **2020**, *47*, 101805. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Robberecht, H.; Verlaet, A.A.J.; Breyneart, A.; de Bruyne, T.; Hermans, N. Magnesium, Iron, Zinc, copper and selenium status in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Molecules* **2020**, *25*, 4440. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Wang, L.-J.; Yu, Y.-H.; Fu, M.-L.; Yeh, W.-T.; Hsu, J.-L.; Yang, Y.-H.; Yang, H.-T.; Huang, S.-Y.; Wei, I.-L.; Chen, W.J.; et al. Dietary profiles, nutritional biochemistry status, and attention-deficit/hyperactivity disorder: Path analysis for a case-control study. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Effatpanah, M.; Rezaei, M.; Effatpanah, H.; Effatpanah, Z.; Varkaneh, H.K.; Mousavi, S.M.; Fatahi, S.; Rinaldi, G.; Hashemi, R. Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry Res.* **2019**, *274*, 228–234. [[CrossRef](#)]
16. Chang, J.P.C.; Su, K.P.; Mondelli, V.; Pariante, C.M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of clinical trials and biological studies. *Neuropsychopharmacology* **2018**, *43*, 534–545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Tesei, A.; Crippa, A.; Ceccarelli, S.B.; Mauri, M.; Molteni, M.; Agostoni, C.; Nobile, M. The potential relevance of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid to the etiopathogenesis of childhood neuropsychiatric disorders. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2017**, *26*, 1011–1030. [[CrossRef](#)]
18. Bloch, M.H.; Mulqueen, J. Nutritional supplements for the treatment of ADHD. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **2014**, *23*, 883–897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Cagigal, C.; Silva, T.; Jesus, M.; Silva, C. Does diet affect the symptoms of ADHD? *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2018**, *20*, 130–136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Millichap, J.G.; Yee, M.M. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* **2012**, *129*, 330–337. [[CrossRef](#)]
21. Cornu, C.; Mercier, C.; Ginhoux, T.; Masson, S.; Mouchet, J.; Nony, P.; Kassai, B.; Laudy, V.; Berquin, P.; Franc, N.; et al. A double-blind placebo-controlled randomised trial of omega-3 supplementation in children with moderate ADHD symptoms. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2018**, *27*, 377–384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. San Mauro Martín, I.; Sanz Rojo, S.; González Cosano, L.; Conty de la Campa, R.; Garicano Vilar, E.; Blumenfeld Olivares, J.A. Impulsiveness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder after an 8-week intervention with the Mediterranean diet and/or omega-3 fatty acids: A randomised clinical trial. *Neurologia* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

23. Granero, R.; Pardo-Garrido, A.; Carpio-Toro, I.L.; Ramírez-Coronel, A.A.; Martínez-Suárez, P.C.; Reivan-Ortiz, G.G. The role of iron and zinc in the treatment of adhd among children and adolescents: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients* **2021**, *13*, 4059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Del-Ponte, B.; Quinte, G.C.; Cruz, S.; Grellert, M.; Santos, I.S. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **2019**, *252*, 160–173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Shareghfarid, E.; Sangsefidi, Z.S.; Salehi-Abargouei, A.; Hosseinzadeh, M. Empirically derived dietary patterns and food groups intake in relation with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. ESPEN* **2020**, *36*, 28–35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Azadbakht, L.; Esmailzadeh, A. Dietary patterns and attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children. *Nutrition* **2012**, *28*, 242–249. [[CrossRef](#)]
27. Abbasi, K.; Beigrezai, S.; Ghiasvand, R.; Pourmasoumi, M.; Mahaki, B. Dietary Patterns and attention deficit hyperactivity disorder among iranian children: A case-control study. *J. Am. Coll. Nutr.* **2019**, *38*, 76–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Howard, A.L.; Robinson, M.; Smith, G.J.; Ambrosini, G.L.; Piek, J.P.; Oddy, W.H. ADHD is associated with a “Western” dietary pattern in adolescents. *J. Atten. Disord.* **2011**, *15*, 403–411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Yan, S.; Cao, H.; Gu, C.; Ni, L.; Tao, H.; Shao, T.; Xu, Y.; Tao, F. Dietary patterns are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms among preschoolers in mainland China. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2018**, *72*, 1517–1523. [[CrossRef](#)]
30. Bowling, A.; Davison, K.; Haneuse, S.; Beardslee, W.; Miller, D.P. ADHD Medication, Dietary patterns, physical activity, and BMI in children: A longitudinal analysis of the ECLS-K Study. *Obesity* **2017**, *25*, 1802–1808. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Hanč, T.; Cortese, S. Attention deficit/hyperactivity-disorder and obesity: A review and model of current hypotheses explaining their comorbidity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2018**, *92*, 16–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Cortese, S.; Moreira-Maia, C.R.; St Fleur, D.; Morcillo-Peñalver, C.; Rohde, L.A.; Faraone, S.V. Association between ADHD and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **2016**, *173*, 34–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Martins-Silva, T.; dos Santos Vaz, J.; Genro, J.P.; Hutz, M.H.; Loret de Mola, C.; Mota, N.R.; Oliveira, I.; Gigante, D.P.; Pinheiro, R.T.; Vitola, E.; et al. Obesity and ADHD: Exploring the role of body composition, BMI polygenic risk score, and reward system genes. *J. Psychiatr. Res.* **2021**, *136*, 529–536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Rios-Hernandez, A.; Alda, J.A.; Farran-Codina, A.; Ferreira-Garcia, E.; Izquierdo-Pulido, M. The mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics* **2017**, *139*, e2016207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. San Mauro Martín, I.; Blumenfeld Olivares, J.A.; Garicano Vilar, E.; Echeverry López, M.; García Bernat, M.; Quevedo Santos, Y.; Blanco López, M.; Elortegui Pascual, P.; Borregon Rivilla, E.; Rincón Barrado, M. Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A cross-sectional study. *Nutr. Neurosci.* **2018**, *21*, 641–647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Darmon, N.; Drewnowski, A. Does social class predict diet quality? *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 1107–1117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Aparicio, E.; Canals, J.; Arijá, V.; De Henauw, S.; Michels, N. The role of emotion regulation in childhood obesity: Implications for prevention and treatment. *Nutr. Res. Rev.* **2016**, *29*, 17–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Canals-Sans, J.; Esteban-Figuerola, P.; Morales-Hidalgo, P.; Arijá, V. Do children with autism spectrum disorders eat differently and less adequately than those with subclinical ASD and typical development? EPINED epidemiological study. *J. Autism Dev. Disord.* **2021**, *52*, 361–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Mechler, K.; Banaschewski, T.; Hohmann, S.; Häge, A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol. Ther.* **2022**, *230*, 107940. [[CrossRef](#)]
40. Skrzypek, M.; Koch, W.; Goral, K.; Soczyńska, K.; Poźniak, O.; Cichoń, K.; Przybysz, O.; Czop, M. Analysis of the diet quality and nutritional state of children, youth and young adults with an intellectual disability: A multiple case study. preliminary polish results. *Nutrients* **2021**, *13*, 3058. [[CrossRef](#)]
41. Kaufman, J.; Birmaher, B.; Brent, D.; Rao, U.; Flynn, C.; Moreci, P.; Williamson, D.; Ryan, N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **1997**, *36*, 980–988. [[CrossRef](#)]
42. Morales, P.; Voltas, N.; Canals, J. Autism spectrum disorder prevalence and associated sociodemographic factors in the school population: EPINED study. *Autism* **2021**, *25*, 1999–2011. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Lord, C.; Rutter, M.; DiLavore, P.; Risi, S.; Gotham, K.; Bishop, S. *Autism Diagnostic Observation Schedule—Second Edition (ADOS-2)*; Western Psychological Corporation: Los Angeles, CA, USA, 2012.
44. Rutter, M.; Le Couteur, A.; Lord, C. *Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R)*; Western Psychological Services: Melbourne, VI, Australia, 2003.
45. Achenbach TM, R. *LA Child Behavior Checklist for Ages 6–18*; University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families: Burlington, VT, USA, 2001.
46. Morales-Hidalgo, P.; Hernández-Martínez, C.; Vera, M.; Voltas, N.; Canals, J. Psychometric properties of the Conners-3 and conners early childhood indexes in a Spanish school population. *Int. J. Clin. Health Psychol.* **2017**, *17*, 85–96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Morales-Hidalgo, P.; Hernández-Martínez, C.; Voltas, N.; Canals, J. EDUTEA: A DSM-5 teacher screening questionnaire for autism spectrum disorder and social pragmatic communication disorder. *Int. J. Clin. Health Psychol.* **2017**, *17*, 269–281. [[CrossRef](#)]
48. Roigé-Castellví, J.; Morales-Hidalgo, P.; Voltas, N.; Hernández-Martínez, C.; Vigil-Colet, A.; Canals, J. Predictive value of child behavior checklist/6–18, youth self-report and conners 3 adhd index for adhd in school-aged children 1. *Behav. Psychol. Psicol. Conduct.* **2020**, *28*, 19–34.

49. Esteban-Figuerola, P.; Jardí, C.; Canals, J.; Arija, V. Validation of a short food frequency questionnaire in small children. *Nutr. Hosp.* **2020**, *37*, 101–113. [[CrossRef](#)]
50. Trinidad, I.; Fernández, J.; Cucó, G.; Biarnés, E.; Arija, V. Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: Reproducibility and validity. *Nutr. Hosp.* **2008**, *23*, 242–252.
51. Salut/Agència de Salut Pública de Catalunya. L'alimentació Saludable en L'etapa Escolar. Guia per a Famílies i Escoles. Edició 2020. Available online: [https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspacat/promocio\\_salut/alimentacio\\_saludable/02Publicacions/pub\\_alim\\_inf/guia\\_alimentacio\\_saludable\\_etapa\\_escolar/guia\\_alimentacio\\_etapa\\_escolar.pdf](https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspacat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_alim_inf/guia_alimentacio_saludable_etapa_escolar/guia_alimentacio_etapa_escolar.pdf) (accessed on 20 May 2021).
52. Jardí, C.; Aranda, N.; Bedmar, C.; Arija, V. Excess nutritional risk in infants and toddlers in a Spanish city. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **2019**, *89*, 210–220. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Arija, V.; Salas Salvado, J.; Fernandez-Ballart, J.; Cuco, G.; Marti-Henneberg, C. Consumption, dietary habits and nutritional status of the Reus (IX) population. Evolution of food consumption, energy and nutrient intake and relationship with the socioeconomic and cultural level, 1983–1993. *Med. Clin.* **1996**, *106*, 174–179.
54. Aparicio, E.; Canals, J.; Pérez, S.; Arija, V. Dietary intake and nutritional risk in Mediterranean adolescents in relation to the severity of the eating disorder. *Public Health Nutr.* **2015**, *18*, 1461–1473. [[CrossRef](#)]
55. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guía de Alimentación Saludable para Atención Primaria y Colectivos Ciudadanos. La Alimentación Saludable en la Etapa Escolar. Available online: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guia-alimentacion-saludable-ap> (accessed on 12 July 2021).
56. Norte Navarro, A.I.; Ortiz Moncada, R. Calidad de la dieta española según el índice de alimentación saludable. *Nutr. Hosp.* **2011**, *26*, 330–336. [[CrossRef](#)]
57. Hu, F.B. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* **2002**, *13*, 3–9. [[CrossRef](#)]
58. De Onis, M.; Onyango, A.W.; Borghi, E.; Siyam, A.; Nishida, C.; Siekmann, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* **2007**, *85*, 660–667. [[CrossRef](#)]
59. Hollingshead, A.B. Four factor index of social status. *Yale J. Sociol.* **1975**, *8*, 21–52.
60. Soutullo Esperon, C.; Díez Suárez, A. *Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH*; Médica Panamericana: Madrid, Spain, 2007; Volume 1, ISBN 9788498350463.
61. García Solano, M.; Gutiérrez González, E.; López Sobaler, A.M.; Ruiz Álvarez, M.; Bermejo López, L.M.; Aparicio Vizuete, A.; García López, M.A.; Yusta Boyo, M.J.; Robledo de Dios, T.; Villar Villalba, C.; et al. Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: Results of the ALADINO 2019 Study. *Nutr. Hosp.* **2021**, *38*, 943–953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. AESAN Documento de Consenso: La Alimentación en los Centros Educativos. 2010. Available online: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/educanaos/documento\\_consenso.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/educanaos/documento_consenso.pdf) (accessed on 14 October 2021).
63. Tucker, K.L. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2010**, *35*, 211–218. [[CrossRef](#)]
64. Newby, P.K.; Tucker, K.L. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: A review. *Nutr. Rev.* **2004**, *62*, 177–203. [[CrossRef](#)]
65. Henriksson, P.; Cuenca-García, M.; Labayen, I.; Esteban-Cornejo, I.; Henriksson, H.; Kersting, M.; Vanhelst, J.; Widhalm, K.; Gottrand, F.; Moreno, L.A.; et al. Diet quality and attention capacity in European adolescents: The Healthy lifestyle in europe by nutrition in adolescence (HELENA) study. *Br. J. Nutr.* **2017**, *117*, 1587–1595. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Lee, K.S.; Choi, Y.J.; Lim, Y.H.; Lee, J.Y.; Shin, M.K.; Kim, B.N.; Shin, C.H.; Lee, Y.A.; Kim, J.I.; Hong, Y.C. Dietary patterns are associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms among preschoolers in South Korea: A prospective cohort study. *Nutr. Neurosci.* **2020**, *25*, 603–611. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. O'Neill, S.; Rudenstine, S. Inattention, emotion dysregulation and impairment among urban, diverse adults seeking psychological treatment. *Psychiatry Res.* **2019**, *282*, 112631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Kaisari, P.; Dourish, C.T.; Rotshtein, P.; Higgs, S. Associations between core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and both binge and restrictive eating. *Front. Psychiatry* **2018**, *9*, 103. [[CrossRef](#)]
69. Aparicio, E.; Canals, J.; Voltas, N.; Valenzano, A.; Arija, V. Emotional symptoms and dietary patterns in early adolescence: A school-based follow-up study. *J. Nutr. Educ. Behav.* **2017**, *49*, 405–414.e1. [[CrossRef](#)]
70. El Archi, S.; Cortese, S.; Ballon, N.; Réveillère, C.; De Luca, A.; Barrault, P. Negative affectivity and emotion dysregulation as mediators between ADHD and disordered eating: A systematic review. *Nutrients* **2020**, *12*, 3292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Woo, H.D.; Kim, D.W.; Hong, Y.S.; Kim, Y.M.; Seo, J.H.; Choe, B.M.; Park, J.H.; Kang, J.W.; Yoo, J.H.; Chueh, H.W.; et al. Dietary patterns in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Nutrients* **2014**, *6*, 1539–1553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Zhou, F.; Wu, F.; Zou, S.; Chen, Y.; Feng, C.; Fan, G. Dietary, nutrient patterns and blood essential elements in chinese children with ADHD. *Nutrients* **2016**, *8*, 352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

Anthropometric status of preschoolers and elementary  
school children with ADHD: preliminary results from  
the EPINED study

Meritxell rojo-Marticella, Victoria Arija, Paula Morales-Hidalgo, Patricia  
Esteban-Figuerola, Núria Voltas-Moreso and Josefa Canals-Sans

Pediatric Research; 94, 1570–1578 (2023)

<https://doi.org/10.1038/s41390-023-02671-6>

# Pediatric RESEARCH

(IF 2022: 3.6; Q1: 23/130)

## Resumen

El TDAH no solo tiene implicaciones psicosociales, también conlleva consecuencias físicas que afectan el crecimiento y el peso. Se ha establecido una conexión entre el TDAH y el sobrepeso y la obesidad, con una prevalencia más alta en niños con TDAH en comparación con la población general.

Este artículo se sumerge en un área de investigación que aborda la conexión entre el TDAH y el estado ponderal en niños en edad escolar. El objetivo primordial de la investigación fue realizar una descripción detallada del estado antropométrico de estos niños, teniendo en cuenta no solo la presencia del TDAH, sino también su presentación clínica específica (inatento, hiperactivo-impulsivo o combinado), todo ello contextualizado en comparación con niños sin TDAH.

La muestra de participantes, extraída del estudio EPINED, incluyó a 198 niños en edad preescolar, de los cuales 41 presentaban TDAH, y a 389 niños de primaria, entre los cuales 163 tenían diagnóstico de TDAH. El diagnóstico de TDAH se realizó conforme a los criterios establecidos en el DSM-5. Se llevaron a cabo mediciones antropométricas en diversos puntos anatómicos, incluyendo altura, peso y composición corporal.

En los niños en edad preescolar, se identificó una asociación significativa entre el TDAH de presentación hiperactivo-impulsivo y una mayor estatura, así como una menor relación cintura-altura. Por otro lado, en los niños de primaria, independientemente del uso de medicación, se observó que el TDAH de

presentación combinada se asoció con medidas antropométricas más reducidas, tales como circunferencias de cabeza, cadera, brazo y muslo, así como menor peso, altura e índice de masa corporal (IMC). Además, se destacó que el 19,7% de este grupo presentaba bajo peso, mientras que los niños con presentaciones inatentas e hiperactivo-impulsivas exhibieron el mayor porcentaje de sobrepeso/obesidad (56%). Se mostró que la medicación podría tener un impacto negativo en la estatura de los niños de primaria con TDAH inatento.

Estos resultados revelan diversidad en el estado antropométrico de los niños en edad escolar con TDAH, resaltando la influencia de la edad y la presentación específica del trastorno. Los preescolares con TDAH hiperactivo-impulsivo, mostraron ser más altos, mientras que los niños de primaria con la presentación combinada demostraron ser más bajos y más pequeños en comparación con sus compañeros de control emparejados por edad.



European Society  
for Paediatric ResearchSociety for  
Pediatric Research

www.nature.com/pr

## POPULATION STUDY ARTICLE

Check for updates

# Anthropometric status of preschoolers and elementary school children with ADHD: preliminary results from the EPINED study

Meritxell Rojo-Marticella<sup>1,2,3</sup>, Victoria Arija<sup>1,3</sup>, Paula Morales-Hidalgo<sup>1,2,3,4</sup>, Patricia Esteban-Figuerola<sup>1,2,3</sup>, Núria Voltas-Moreno<sup>1,2,3,5</sup> and Josefa Canals-Sans<sup>1,2,3</sup>✉

© The Author(s), under exclusive licence to the International Pediatric Research Foundation, Inc 2023

**BACKGROUND:** A current area of research interest is the association between ADHD and weight status. This paper aimed to describe the anthropometric status of school children with ADHD, considering age and clinical presentation (inattentive, hyperactive-impulsive, or combined), compared with control children.

**METHODS:** Participants came from the “Epidemiological Research Project on Neurodevelopmental Disorders” and consisted of 198 preschoolers (41 with ADHD) and 389 elementary school children (163 with ADHD). ADHD was diagnosed using DSM-5 criteria. Anthropometric measurements were taken at various anatomical points, and height, weight, and body composition were also measured.

**RESULTS:** In preschoolers, an association was found between hyperactive-impulsive ADHD and greater height and lower waist-to-height ratio. In elementary school children, regardless of the medication, combined ADHD was associated with smaller head, hip, arm, and thigh circumferences and lower weight, height, and BMI. A total of 19.7% of them were underweight. In contrast, children with inattentive and hyperactive/impulsive presentations presented the highest percentage of overweight/obesity (56%).

**CONCLUSION:** The anthropometric status of the school children with ADHD showed differences in terms of age and presentation. Preschoolers with hyperactive-impulsive ADHD are taller, and elementary school children with combined ADHD are shorter and smaller than their age-matched control peers.

*Pediatric Research*; <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02671-6>

## IMPACT:

- The anthropometric status of the school children with ADHD showed differences in terms of age and presentation.
- Preschoolers with hyperactive-impulsive ADHD are taller than their control peers.
- Elementary school children with combined ADHD, regardless of the pharmacological treatment, are shorter and smaller than their control peers.
- Medication may anthropometrically affect the height of children with inattentive presentation.
- Anthropometric and dietary monitoring should be recommended to parents of children with ADHD, with and without medication.

## INTRODUCTION

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in childhood that usually persists in adolescence and adulthood.<sup>1</sup> In Spain, the prevalence in the school population is 5.5% (3% for preschoolers and 7.7% for children in elementary school),<sup>2</sup> while in the world as a whole, it ranges between 2 and 7%.<sup>3</sup>

ADHD involves psychosocial implications, but it also has physical consequences and can affect growth and weight status. In this respect, authors from different countries have linked ADHD with overweight (OW) and obesity (OB).<sup>4,5</sup> The prevalence of OB is 19% in preschoolers aged 4–6 years with ADHD,<sup>6</sup> greater than in the

general population. Also, in children and adolescents with ADHD aged between 7 and 18 years old, the prevalence of OW and OB is higher than in controls (14.71% vs. 12.83% and 6.37% vs. 3.45%, respectively).<sup>7</sup> In clinical samples, these prevalences are much higher than in controls and mainly affected older males.<sup>5</sup> However, other studies have presented contradictory results linking ADHD with shorter height, lower weight, and smaller anthropometric measurements.<sup>8,9</sup> In this regard, it seems that anthropometric status may change throughout the developmental process depending on age and sex. It has been reported that preschool boys with ADHD aged 2–6 years tend to gain body weight as they grow older but then show a shorter stature in comparison to children without

<sup>1</sup>Nutrition and Mental Health Research Group (NUTRISAM), Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain. <sup>2</sup>Department of Psychology, Research Centre for Behavioral Assessment (CRAMC), Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain. <sup>3</sup>Pere Virgili Institute for Health Research (IISPV), Universitat Rovira i Virgili (URV), Reus, Spain. <sup>4</sup>Psychology and Education Studies, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Serra Hunter Fellow, Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain.

✉email: josefa.canals@urv.cat

Received: 12 January 2023 Revised: 4 May 2023 Accepted: 11 May 2023

ADHD.<sup>10</sup> In medication-naïve children between 6 and 12 years old, it has been reported that the younger ones are heavier and taller, and the older ones lighter and shorter than children with subthreshold ADHD or without ADHD.<sup>11</sup>

Although the potential mechanisms are far from clear, the relationship between ADHD and weight status may be explained by a variety of multidirectional factors related to ADHD symptomatology, which can change. Hyperactivity and impulsivity symptoms tend to decline at a higher rate than inattention symptoms.<sup>12</sup> Factors such as poor-self-regulation, adherence to unhealthy diets, increased reward sensitivity, and food and satiety responsiveness found in ADHD can lead to a lack of self-regulation and overeating.<sup>13,14</sup> Several authors have also pointed out that genetic factors associated with both ADHD and excessive body weight could underlie the observed association.<sup>13,15</sup>

Although a considerable amount of literature studies the link between ADHD and anthropometric status and focuses on OW/OB, other studies report data that explain the relationship between ADHD and poor growth in children. Pharmacological treatment for reducing ADHD symptomatology can act by reducing body weight and height, especially when treatment starts before adolescence.<sup>16–18</sup> However, although some authors have found this attenuation of growth, others have observed no changes.<sup>19–21</sup> or a rebound to higher body mass index (BMI) in late adolescence.<sup>17</sup> The slower growth could be linked to a decrease in growth hormones (GHs) associated with an increase in dopamine produced by stimulants.<sup>6,16</sup> In addition, other factors may be involved in the growth of children with ADHD: for example, physical activity (PA), which can be recommended as part of ADHD treatment,<sup>22,23</sup> changes during puberty,<sup>24</sup> altered eating behavior or special diets,<sup>25,26</sup> and the high presence of psychopathological comorbidities. The coexistence of internalizing problems in children with ADHD, specifically anxiety,<sup>27–29</sup> and comorbidities with other neurodevelopmental disorders such as ASD or intellectual disability (ID) may increase the OW/OB and cardiovascular risk (higher waist/height ratio) already found in these psychological conditions.<sup>30,31</sup>

Although the relationship between ADHD and weight status has been widely analyzed, only a few studies consider the different clinical presentations of ADHD: inattentive (ADHD-I), hyperactive-impulsive (ADHD-HI), and combined (ADHD-C). Differences in anthropometric status between ADHD presentations could offer an understanding of the underlying mechanism. However, the studies that focus on the different presentations report diverging methods and results. Thus, it should be pointed out that the sample of children with ADHD-HI is often presented alongside the sample of ADHD-C. Among Chinese children, those with ADHD-C had a higher risk of OW and OB, hypothesizing that impulsivity in addition to inattention both usually related to impaired executive function, resulting in irregular eating patterns.<sup>32</sup> On the other hand, in a recent study conducted in a clinical population in Spain, children with ADHD-I showed higher BMI than controls,<sup>33</sup> explained by a greater fragmentation of circadian patterns of motor activity. It may lead to more sleep during the day, which means being less physically active.<sup>34</sup> Moreover, this has been linked to OB and central adiposity by other authors.<sup>35</sup>

Our principal aim is to compare the anthropometric status of a Spanish sample of school children (from preschool and elementary school) with ADHD with their control peers considering age and clinical presentation. As well as weight, height, and BMI, we studied numerous anthropometric measures and bioelectrical impedance analysis (BIA), adjusting for sociodemographic, clinical, and nutritional variables. In agreement with data from the literature and data on eating patterns reported in our previous study,<sup>25</sup> we hypothesize that anthropometric status depends on ADHD presentation. Children with ADHD-I will have higher weights, BMI z-scores, and fat mass (FM) values than controls and children with other ADHD presentations.

## METHODS

### Study design and participants

Participants come from the “Neurodevelopmental Disorders Epidemiological Research Project” (EPINED), a study carried out in the province of Tarragona (Catalonia, Spain). This two-phase study was performed between 2014 and 2019 with the main aim of estimating the prevalence of neurodevelopmental disorders such as ADHD and ASD in a school population of two age groups (preschoolers and elementary school children). In the first phase, using sound validated tests (Conners’ 10-item indexes for ADHD, parents’ and teachers’ version for each age group), the risk of both disorders was screened by parents and teachers ( $n = 3727$ ). In the second phase, children at risk and controls with no risk ( $n = 589$ ; 200 preschoolers) were individually assessed by trained psychologists to confirm ADHD and ASD diagnoses according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5). When the information from the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL),<sup>36</sup> administered to the parents, met the DSM-5 criteria for any of the ADHD presentations—inattentive, hyperactive-impulsive, and combined—participants received a positive diagnosis of ADHD (i.e., “clinical ADHD”). Children with previous ADHD diagnoses provided by public mental health centers and those in partial remission due to pharmacological or psychological treatment were also considered to have ADHD. If participants were positive on screening for both parent and teacher Conners’ 10-item indexes ( $T \geq 65$ ) and presented four or five manifestations (DSM-5 criteria A) for any of the ADHD presentations in the K-SADS-PL with an impact on their functioning, they were considered to have “subclinical ADHD”. For the ASD diagnosis, the information was collected with the two gold standard instruments of diagnosis, the ADOS-2 and ADI-R. Further descriptions of the EPINED project can be found in previously published papers.<sup>2</sup>

The current report studied 151 children with ADHD (29 preschoolers and 122 from elementary school), 55 children with subclinical ADHD (14 preschoolers and 41 from elementary school), and 383 controls without a neurodevelopmental disorder (ASD or ID) (157 preschoolers and 226 from elementary school).

Informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

The EPINED study protocol was validated by the Ethics Committee at the Sant Joan University Hospital (13–10–31/10proj5).

### Psychological assessment

The parents of all the participants answered the Child Behavior Checklist (CBCL/1½–5 and /6–18),<sup>37</sup> providing information on psychological problems (externalizing, internalizing, and total problems). The elementary school children also answered the Youth Self Report (YRS/11–18).<sup>38</sup> The Spanish versions of the Wechsler Scales of Intelligence for preschool (WPPSI-IV) and elementary school children (WISC-IV) were administered to obtain an estimation of global intelligence (IQ). Face-to-face interviews were carried out to administer the tests, and parents and children answered them separately. All diagnoses were made by trained clinicians.

### Anthropometric assessment

A SECA® measuring tape was used to measure head, chest, waist, hip, mid-thigh, and mid-upper arm circumferences in centimeters to the nearest 1 mm. A SECA® stadiometer accurate to 0.1 mm (PERILB-STND) was used to measure the height (cm), and TANITA scales (BC 420SMA) were used to measure weight (kg) and body composition. These data were obtained through BIA, which provided the FM (in kg and percentage), lean mass (in kg and percentage), and total body water, as well as the basal metabolism and bioimpedance.

The anthropometric proceedings were conducted following the international protocol established by The FANTA Guide to Anthropometry.<sup>39</sup> Weight and height were used to calculate BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) based on the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards.<sup>40</sup> Weight, height, and head circumference are anthropometric measurements used to assess if children are growing properly. BMI and other body measurements are commonly used to assess adiposity and the risk of OB.<sup>41</sup> However, BMI does not take body composition into account, it does not distinguish the weight associated with muscle or fat, and it is not sensitive to detecting excess adiposity.<sup>42</sup> FM and other anthropometric measurements as well as the waist-to-height ratio (WtH ratio)<sup>43</sup> can provide more specific information about fat, its body distribution, and the risk of cardiovascular diseases related to OW and OB.<sup>44</sup>

**Table 1.** Sociodemographic, psychological, and nutritional description per age group and ADHD presentation.

	Preschool children				Elementary school children				p
	ADHD presentation		Control		ADHD presentation		Control		
	H-Impulsive n = 18	Combined n = 23	n = 157		Inattentive n = 75	H-Impulsive n = 16	Combined n = 72	n = 226	
Age (years)	5.22 (0.49)	5.08 (0.52)	5.06 (0.73)	0.665	11.04 (0.49)	11.21 (0.56)	11.06 (0.52)	11.07 (0.50)	0.655
Sex (males)	61.1 [11]	65.2 [15]	55.4 [87]	0.632	64.0 [48]	50.0 [8]	72.2 [52]	59.3 [134]	0.171
Origin (Spanish)	88.9 [16]	87.0 [20]	79.6 [125]	0.482	85.3 [64]	81.3 [13]	84.7 [61]	88.1 [199]	0.770
PELP									
Low	22.2 [4]	39.1 [9]	11.5 [18]	0.014	20.0 [15]	31.3 [5]	23.6 [17]	12.4 [28]	0.049
Medium	61.1 [11]	47.8 [11]	65.6 [103]		69.3 [52]	43.8 [7]	56.9 [41]	67.3 [152]	
High	16.7 [3]	13.0 [3]	22.9 [36]		10.7 [8]	25.0 [4]	19.4 [14]	20.4 [46]	
ADHD									
Clinical	24.4 [10]	41.5 [17]	0.0 [0]	0.219	31.9 [52]	6.1 [10]	36.8 [60]	0.0 [0]	0.072
Subclinical	19.5 [8]	14.6 [6]	0.0 [0]		14.1 [23]	3.7 [6]	7.4 [12]	0.0 [0]	
ASD									
Clinical	20.0 [4]	5.0 [1]	0.0 [0]	<0.001	11.5 [3]	3.8 [1]	15.4 [4]	0.0 [0]	0.072
Pharmacological Tx	-	-	-	-	12.0 [9]	6.3 [1]	29.2 [21]	0.0 [0]	<0.001
Internalizing problems	63.83 (9.31)	68.48 (10.58)	54.97 (10.64)	<0.001	59.99 (9.07)	59.5 (11.12)	59.29 (9.57)	53.46 (9.63)	<0.001
Externalizing problems	68.22 (7.61)	69.87 (10.02)	53.23 (9.92)	<0.001	55.24 (9.6)	63.31 (9.27)	61.81 (9.46)	49.29 (9.56)	<0.001
Physical activity score	-	-	-	-	41 (10)	40 (8)	40 (9)	42 (10)	0.369
SDQI score	62.92 (9.23)	62.20 (6.61)	63.08 (7.73)	0.878	60.41 (6.99)	60.06 (7.70)	60.59 (7.84)	60.07 (7.85)	0.959
Unhealthy	5.6 [1]	4.3 [1]	3.8 [6]	0.983	8.0 [6]	6.3 [1]	8.3 [6]	7.1 [16]	0.979
Need to improve	94.4 [17]	95.7 [22]	95.5 [150]		92.0 [69]	93.8 [15]	91.7 [66]	92.9 [210]	
Healthy	0.0 [0]	0.0 [0]	0.6 [1]		0.0 [0]	0.0 [0]	0.0 [0]	0.0 [0]	

Mean (SD), percentage [n].  
 ADHD attention-deficit/hyperactivity disorder, H hyperactive, PELP parent's educational level and profession, ASD autism spectrum disorder, Tx treatment, SDQI Spanish diet quality index.  
 Significant differences  $p < 0.05$ .

In children, it is better to use z-scores because they are calculated by taking the studied population as a reference.<sup>45</sup> Height-for-age, weight-for-age (only for children up to 9 years old), weight-for-height, and BMI-for-age are z-scores which were converted from original measurements by using the macro-SPSS syntax files of Anthro and Anthro plus software provided by the WHO, which uses the WHO child growth standards for children aged under 5 years and WHO growth reference for children aged 5–19 years. BMI-for-age scores were classified as underweight (UW) (<-1), normal weight ( $\leq -1$  to  $\geq 1$ ), OW, and OB (>1). Height-for-age scores were classified as stunting (<-2), normal ( $\geq -2$  to  $\leq 2$ ), and tall (>2).

### Other variables

Nutritional assessment was made using a food consumption frequency questionnaire validated in our population for both age groups.<sup>25</sup> Then, the Spanish Diet Quality Index (SDQI) was calculated.<sup>46</sup> This index classifies food into nine groups on the basis of its nutritional quality, compares the recommended servings with real consumption, and gives a score between 0 and 100 points. Finally, these scores are classified into three categories,  $\geq 80$  "Healthy," 50–79 "Needs to improve," and  $\leq 49$  "Unhealthy."

Sociodemographic data were reported by parents, and their educational level and profession (PELP) were calculated by adapting the Hollingshead index.<sup>47</sup> PA was only obtained for elementary school-aged children. This variable was computed from CBCL/6–18 and YRS/11–18. It considered sports and favorite free time activities and classified them in terms of energy expenditure (more detailed description in ref.<sup>30</sup>).

### Statistical analysis

To describe the study sample, we used ANOVA or the T-test to analyze continuous variables and  $\chi^2$  to analyze non-continuous variables on sociodemographic characteristics and anthropometric status. When data did not have a normal distribution, non-parametric tests such as the Mann–Whitney U test were carried out. Multiple linear regressions (MLRs) were performed to evaluate if ADHD (any presentation) was associated with anthropometric measurements (weight, height, and head, chest, waist, hip, mid-upper arm, and mid-thigh circumferences) or any indexes and ratios (BMI, zBMI, and WtHR), and body composition was calculated by BIA (basal metabolism, bioimpedance, FM in percentage and kilos, lean mass in kg and total body water). Dummy variables for each ADHD presentation compared to controls were used. ADHD presentations were entered into the MLRs with the Enter method, and the covariates age, sex, PELP, ASD comorbidities, quality of the diet (SDQI), and presence of internalizing problems were entered with the Stepwise method. For elementary school children, the variables of PA, pharmacological treatment, and interaction between ADHD presentations and pharmacological treatment were also entered into the model. A sensitivity analysis of clinical cases only was also performed to make the MLR analyses more robust. Logistic regressions (LRs) were performed to explore whether there was an association between UW or OW/OB and ADHD presentations using the same models as in the MLRs. A 95% confidence interval was provided for all estimations, and the statistical software used was IBM SPSS 27.

## RESULTS

### Descriptive data on sociodemographic, psychological, and nutritional variables

Table 1 presents the sociodemographic, psychological, and nutritional data for each age group and ADHD presentation and controls. The age range for preschoolers was from 3 to 6 years old, and for elementary school-aged children 10 to 12 years old. In the two age groups, there were more boys than girls and a more autochthonous population (Spanish). The PELP of most of the sample for all groups was medium. When the children in the sample were classified by ADHD presentations, ADHD-I group comprised 77 children (only two preschoolers, who were excluded so as not to alter the results with an unrepresentative sample), the ADHD-HI group comprised 34 children and the ADHD-C group, 95 children.

Of the preschoolers, 65.9% had clinical ADHD, and 34.1% had subclinical ADHD. In elementary school-aged children, 74.8% had clinical ADHD, and 25.2% had subclinical ADHD. Comorbidity with ASD was present in ADHD for both age groups. Only elementary

school children received pharmacological treatment, and the combined presentation was the most treated (67.7% were taking stimulant medication). As far as internalizing and externalizing problems are concerned, children with ADHD in both age groups showed significantly higher T scores than controls. There were no differences in PA or SDQI between the several ADHD presentations and controls. Data showed that all participants needed to improve their diet.

### Anthropometric data by ADHD presentation and age group: univariate analyses

First, we explored differences between clinical and subclinical children within the presentations of ADHD for both age groups (Supplementary Table 1). A trend to higher scores was found in some anthropometric measures (BMI, head, waist, hip, mid-thigh) for elementary school children with clinical ADHD-HI. Overall, no significant differences were found between the clinical and subclinical groups in either age group. So, to increase the size of the sample, both severity groups were pooled for each ADHD presentation.

Table 2 presents the anthropometric data for each age group and ADHD presentation. There were no significant differences in the preschool group for any measure. However, preschoolers with ADHD-HI presented both greater height and percentage of UW and lower OW/OB than ADHD-C and the control group. For elementary school-aged children, the ADHD-C group showed significantly lower values for weight ( $p = 0.033$ ), a higher percentage of UW (19.7%), and a lower percentage of OW/OB [38% (23.9% for OW and 14.1% for OB)] than those with ADHD-I [56% (32% and 31.3% separately)], ADHD-HI [56.3% (31.3 and 25%, separately)] and controls [46% (28.8% and 17.3%, separately)]. In addition, the ADHD-C group showed significantly lower values for hip ( $p = 0.020$ ), arm ( $p = 0.038$ ), and thigh ( $p = 0.001$ ) circumferences than the ADHD-I group. When the age groups were compared, elementary school children with ADHD-HI and controls showed a significant increase in OW/OB ( $p = 0.005$  and  $p < 0.001$ , respectively) versus preschoolers. However, for the ADHD-C group, the elementary school children showed significantly a lower rate of normal weight than the preschoolers ( $p < 0.007$ ).

### Anthropometry and ADHD presentations: multivariate analyses

MLRs were performed to analyze associations between the ADHD presentations and the children's anthropometric measurements. Figures 1 and 2 present the estimates for significant MLRs models for preschool and elementary school children, respectively.

In the preschool-age children, with the control group as a reference, only the models for height and for waist/height ratio were statistically significant. ADHD-HI was found to be positively associated with height ( $\beta$ : 2.924, 95% CI: 0.359, 5.488) and negatively with the waist/height ratio ( $\beta$ : -0.018, 95% CI: -0.035, -0.001).

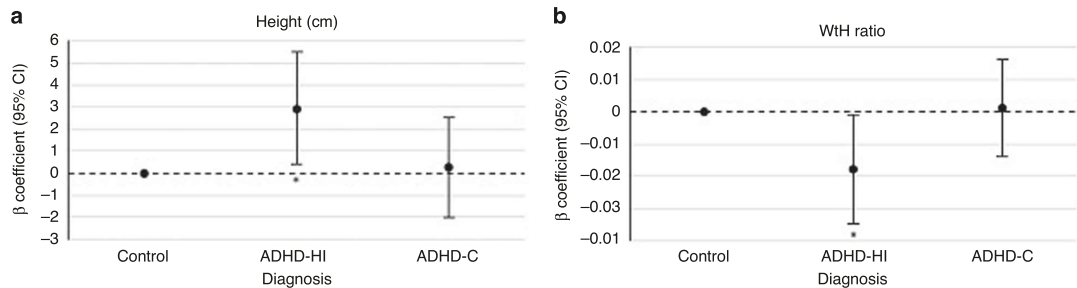
For elementary school children, significant models are presented in Supplementary Table 2. Also, with the control group as a reference, the MLR showed that the ADHD-C group was negatively associated with weight, height (and consequently BMI and its z-score), and head, hip, arm, and thigh circumferences. As far as the other presentations are concerned, the ADHD-I group was positively associated with the chest circumference. Age, sex, and internalizing problems were significantly related to the anthropometric measures in most of the MLR models. Diet quality (SDQI), PA, and pharmacological treatment were not related to anthropometric status. However, the covariate of the interaction of medication with ADHD presentation showed a significant negative association with height in the inattentive presentation. For the other measures, the significant association with ADHD-C was independent of the treatment.

**Table 2.** Anthropometrical data by age group and ADHD presentation.

	Preschool children			Elementary school children			p	
	ADHD presentation			ADHD presentation				
	H-Impulsive n = 18	Combined n = 23	Control n = 157	Inattentive <sup>a</sup> n = 75	H-Impulsive <sup>b</sup> n = 16	Combined <sup>c</sup> n = 72		Control <sup>d</sup> n = 226
Weight	20.12 (3.51)	19.32 (2.41)	19.05 (2.72)	44.69 (11.10)	46.38 (13.46)	40.12 (10.16)	42.88 (10.26)	0.033
Weight z-score	0.42 (1.11)	0.28 (0.84)	0.21 (0.92)	–	–	–	–	–
Height	113.75 (5.50)	110.64 (5.73)	110.23 (5.90)	147.59 (7.13)	148.02 (7.75)	145.37 (7.44)	147.51 (7.56)	0.122
Height z-score	0.60 (0.88)	0.12 (1.00)	0.09 (1.12)	0.53 (0.97)	0.40 (1.05)	0.20 (1.10)	0.47 (1.07)	0.224
Stunting	0.0 [0]	4.3 [1]	1.9 [3]	0.0 [0]	0.0 [0]	2.8 [2]	1.3 [3]	0.859
Normal	94.4 [17]	95.7 [22]	95.5 [150]	92.0 [69]	93.8 [15]	90.1 [64]	91.6 [207]	–
Tall	5.6 [1]	0.0 [0]	2.5 [4]	8.0 [6]	6.3 [1]	7.0 [5]	7.1 [16]	–
BMI	15.45 (1.61)	15.76 (1.27)	15.64 (1.51)	20.35 (4.07)	20.80 (4.14)	18.79 (3.53)	19.55 (3.67)	0.057
BMI z-score	0.05 (1.15)	0.29 (0.85)	0.18 (1.04)	0.98 (1.35)	1.09 (1.17)	0.43 (1.45)	0.71 (1.29)	0.067
Underweight	2.2 [4]	4.3 [1]	12.7 [20]	10.7 [8]	6.3 [1]	19.7 [14]	12.4 [28]	0.294
Normal	66.7 [12]	73.9 [17]	65.6 [103]	33.3 [25]	37.5 [6]	42.3 [30]	41.6 [94]	–
OW and OB	11.1 [2]	21.7 [5]	21.7 [34]	56.0 [42]	56.3 [9]	38.0 [27]	46.0 [104]	–
Head CIR	51.53 (2.28)	50.98 (1.69)	51.32 (1.79)	54.18 (1.74)	54.32 (2.39)	53.50 (1.91)	54.16 (1.98)	0.095
Head CIR z-score	0.35 (1.49)	0.33 (0.81)	0.70 (1.28)	–	–	–	–	–
Chest CIR	57.41 (3.49)	57.41 (2.84)	56.64 (3.04)	76.97 (8.37)	75.37 (11.42)	73.15 (7.84)	74.68 (7.92)	0.058
Waist CIR	54.31 (3.32)	55.27 (3.18)	55.02 (3.96)	72.21 (9.15)	72.39 (12.84)	68.73 (8.92)	69.74 (8.89)	0.100
Waist/height ratio	0.48 (0.03)	0.50 (0.03)	0.50 (0.03)	0.49 (0.06)	0.49 (0.07)	0.47 (0.05)	0.47 (0.05)	0.168
Hip CIR	59.58 (3.69)	60.32 (4.49)	58.86 (4.56)	81.00 (9.80)	79.25 (10.47)	75.96 (8.88)	78.94 (9.10)	0.020
Mid-upper arm CIR	18.78 (1.44)	19.21 (1.46)	18.75 (1.80)	24.90 (3.63)	24.57 (2.92)	23.33 (3.08)	24.03 (3.03)	0.038
Mid-thigh CIR	32.44 (4.01)	32.74 (3.67)	32.17 (3.32)	46.99 (6.12)	46.75 (6.57)	43.28 (5.05)	45.14 (5.46)	0.001
Basal metabolism	–	–	–	1346.2 (154.9)	1384.1 (181.6)	1326.7 (162.2)	1334.4 (155.3)	0.667
Bioimpedance	–	–	–	568.39 (69.75)	566.93 (61.82)	590.14 (68.58)	575.67 (60.46)	0.223
Fat mass percentage	–	–	–	22.24 (9.47)	22.83 (8.99)	19.02 (7.69)	20.76 (8.82)	0.123
Fat mass	–	–	–	10.77 (6.80)	11.68 (8.17)	8.28 (5.11)	9.71 (6.33)	0.064
Lean mass	–	–	–	33.90 (5.47)	34.70 (5.87)	31.92 (5.63)	33.10 (5.10)	0.086
Total body water	–	–	–	25.27 (5.72)	25.40 (4.29)	23.34 (4.15)	24.54 (4.98)	0.103

Mean (SD), percentage [n]. Weight, fat/lean mass and total water measured in kg; height and body circumferences measured in cm; basal metabolism measured in KCal, and bioimpedance measured in Ω.  
 H hyperactive, CIR circumference.  
 Significant differences p < 0.05.  
 Each superscript letter refers to an ADHD presentation for explaining the extra value of p "Hip CIR," "Mid-Upper arm CIR" and "Mid-thigh CIR".





**Fig. 1** Association between ADHD presentations [control (ref)] and height **(a)** and waist/height ratio **(b)** in preschool children. ADHD attention-deficit/hyperactivity disorder, WtH waist/height, CI confidence interval, HI hyperactive-impulsive, C combined. Multiple linear regressions including the covariates: age, sex, PELP, ASD comorbidities, SDQI score, and internalizing problems. \* $p < 0.05$ .

To check the robustness of the results, we performed an MLR only for clinical cases. The results of the models did not change. A positive association was found with the hyperactive-impulsive presentation only for the waist circumference (data not shown).

LRs did not show a significant association between UW or OW/OB with any of the ADHD presentations (data not shown).

## DISCUSSION

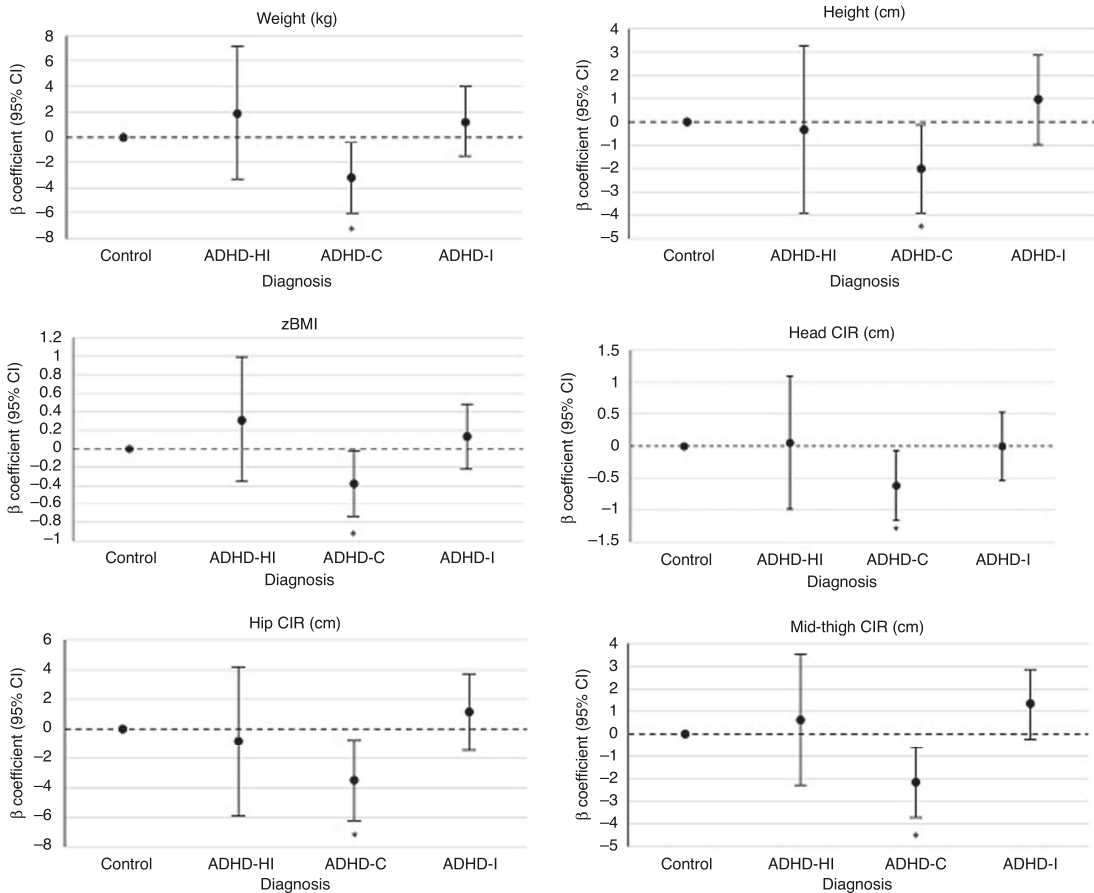
Contrary to the previous evidence in the literature,<sup>7,13,15,48,49</sup> the findings of this study could not support an association between ADHD and high BMI values in school children. Neither did school children with ADHD-I present a significantly higher level of OW/OB despite the fact that their diet was less healthy than that of children without ADHD.<sup>25</sup> However, the rate of OW/OB in ADHD-I and ADHD-HI was very high (56%), even higher than in controls (46%) and ADHD-C (38%). It is noteworthy that, in general, the prevalence of OW/OB in our study was higher than that found in the Aladino study (38%) conducted in Spain.<sup>50</sup> Obtained by SDQI, the data from the present study suggested that the whole sample, regardless of diagnosis, needed to improve their diet.

In the present study, we found some anthropometric differences in terms of ADHD presentations and age group. In preschool children, multivariate analysis showed that belonging to the ADHD-HI group was related to being taller and having a lower WtH ratio than controls. In this regard, our results are in agreement with those shown by the PATS study, in which preschoolers without stimulants were taller than expected.<sup>51</sup> In addition, the prevalence of OW/OB (11.1%) and UW (22%) was lower and higher, respectively, for children with ADHD-HI than for children with ADHD-C and controls. The differences, however, were not significant, probably because of the size of the ADHD groups. The prevalence of OW/OB in ADHD-C was similar to the 19% of OB found in USA preschoolers with ADHD.<sup>6</sup> However, in elementary school-age children, the rates of weight status and their distribution within ADHD presentations changed. While the percentages of UW remained similar in the control group between the two groups of age, the percentages of UW and OW/OB in ADHD-HI and ADHD-C were quite different. This finding is difficult to explain, but although the small size of the sample in ADHD-HI presentation may provide less consistent data, differences by age could be due to evolutionary changes in ADHD and also, overall, to changes in eating habits at older ages.

Considering the ADHD severity level, one of the aims of the EPINED project was to study the clinical and epidemiological characteristics of subclinical cases.<sup>2,52</sup> However, considering the small size of some groups within presentations in the present study, we decided to pool the ADHD clinical and subclinical participants because overall no significant anthropometric differences were found, which might add severity heterogeneity to our

sample. In elementary school children with ADHD-HI, the clinical group tended to have higher BMI, rate of OB, and hip circumference, and in the sensitivity test, children with a more severe hyperactive/impulsive presentation had a larger waist circumference. In contrast, children with ADHD-I and ADHD-C did not show differences between the two severity levels. Also, other studies have found that different severity levels of ADHD (from symptoms to diagnoses in clinical samples) do not have an important effect on anthropometric status. Thus, studies in clinical and non-clinical samples,<sup>5,26</sup> and those which provide different levels of ADHD severity,<sup>4</sup> reported similar high prevalences of OW and/or OB.

Elementary school children with ADHD-C presented the lowest prevalence of OW/OB (38%) and the highest of UW (19.7%). In contrast, the results reported by Yang et al.<sup>32</sup> showed that ADHD-C had the highest prevalence of OW/OB. The MLR analysis revealed that children in the ADHD-C group had a lower BMI (and z-score) and were less anthropometrically developed than controls. For this reason, and on the basis of previous literature,<sup>16,18,53</sup> we included pharmacological treatment (stimulant) and the "ADHD presentation  $\times$  treatment interaction" in the model as a factor related to slow growth. No significant association was found between the stimulant treatment and anthropometric variables, despite the high percentage of elementary school children who had been treated for ADHD-C. In this regard, our results agree with those of authors who have shown that pharmacological treatment has no effect on growth in the developmental process.<sup>20,21,54</sup> All this evidence suggests that some children with ADHD may be smaller or develop more slowly because of the disorder itself. Pointing to this theory, Hanč and Ciešlik<sup>55</sup> found that boys with ADHD had a higher level of growth in the prepubertal stage and growth suppression in the pubertal stage than those without ADHD. Furthermore, Faraone et al.<sup>11</sup> concluded from their sample that younger children were taller and heavier than controls (data also found in our sample), but as they grew older, they were lighter and shorter than expected. However, in their studies, the ADHD sample was not separated into different ADHD presentations as it was in the present study. The change in ADHD symptomatology during growth is well known.<sup>12</sup> Some of our preschoolers with ADHD-HI could evolve to ADHD-C, which coincides with the anthropometric changes found. On the other hand, although we found no association between treatment in children with ADHD-C or ADHD-HI and anthropometric measures, the medication in elementary school children with ADHD-I was associated with lower height than in controls. This result seems to support the findings by other authors that psychostimulants have an effect on growth.<sup>16,18</sup> Since this study was not designed to determine the effect of medication, we do not know the age and anthropometric status at the start of pharmacological treatment we cannot assess whether or not the



**Fig. 2 Association between ADHD presentations [control (ref)] and significant anthropometric data in elementary school children.** ADHD attention-deficit/hyperactivity disorder, CIR circumference, CI confidence interval, HI hyperactive-impulsive, C combined, I inattentive. Multiple linear regressions including the covariates: interaction between ADHD presentations and Tx, age, sex, PELP, Tx, ASD comorbidities, physical activity, SDQI score, and internalizing problems. \* $p < 0.05$ .

medication is the cause. As expected, sex was associated with some anthropometric measures. For example, being female in the prepubertal period was related to larger chest, hip, and thigh circumferences and higher weight. Internalizing or emotional problems were significantly impacting most anthropometric measures (with the exception of height, head, and chest), with a positive association in school-aged children. Emotional problems are highly co-occurrent in neurodevelopmental such as ADHD<sup>29</sup> and also related to the risk of OW/OB.<sup>56</sup> In this sense, the emotional dysregulation present in both psychopathological conditions increases the probability of emotional eating together with an intake of non-healthy foods.<sup>57,58</sup> As for the PELP, the results showed a negative association with BMI and its z-score. It seems that the higher the socio-economic status lower the BMI, in agreement with those who established that children with parents of higher socio-economic status have a lower risk of adiposity.<sup>59</sup> In our sample of both preschool and elementary school children, participants in the ADHD-C group showed that short height—4.3% and 2.8%, respectively—was more prevalent than in the other presentations and controls. Some authors have also suggested that there is a dysregulation in GH secretion after exercise in children with ADHD.<sup>60</sup> However, our results could not support the idea that lack of exercise is related to lower GH

secretion and therefore lower growth in ADHD-C children. Likewise, another factor that could be related to altered GH secretion in ADHD patients is their poor sleep quality.<sup>61,62</sup> It has been reported that children with ADHD-C showed greater sleep disturbances than children with ADHD-I and their control peers,<sup>33,63</sup> and these problems may explain the lower growth. Although some studies have linked sleep problems to pharmacological treatment,<sup>64</sup> others have found that they are caused by the disorder itself.<sup>61</sup>

The differences in anthropometric status between presentations reinforce the clinical and neurophysiological differences between ADHD-I and ADHD-C. Elementary school children with ADHD-C may have more non-directed daily activity and do not have the autonomy of choice of food as may occur at older ages, which can lead to a higher risk of OW/OB from adolescence onwards.<sup>65</sup> This fact should be seen with ADHD-HI but the small sample size did not allow us to give consistency to the differences in this group.

#### Study strengths and limitations

This study has several strengths. As it is a sample from an epidemiological study, we have been able to include children with different severities of ADHD (clinical and subclinical diagnosis) and controls. We have also collected nutritional, sociodemographic,

and psychological variables by using validated and robust clinical and physical instruments and used them as adjustment covariates. In addition, the study presents data for two age groups enhancing the literature in terms of anthropometric data in preschool children and for all three presentations of ADHD. The anthropometric assessment was made by a trained and certified dietitian (first-level accreditation) from the International Society for the Advancement of Kinanthropometry who collected numerous measurements, including weight, height, and BMI, which provide insight into the physical development of children with or without ADHD.

However, the study also has some limitations. The first limitation is that the sample is too small to form large comparison groups for ADHD presentations or to separate into levels of severity. Secondly, we did not consider whether the stimulants were immediate or prolonged release, which might have an effect on appetite, and we did not have the anthropometric baseline data before medication, so we could not determine any effect. Finally, we have no data on the sleeping habits of the participants, and the data on PA were collected from the CBCL test, not from a specific questionnaire for measuring exercise, which could have given us more information to postulate why the results were obtained. Therefore, future research with larger sample sizes, different age periods, considering different presentations, levels of severity, and psychopathological comorbidity, as well as follow-up studies, would be necessary to give consistency to the data found in this study.

## CONCLUSIONS

Despite the limitations mentioned above, this study suggests that the anthropometric development of children with ADHD can vary with age and clinical presentation. While preschool children with ADHD-HI are taller than ADHD-C and controls, elementary school children with ADHD-C are significantly shorter, lighter, and have smaller body perimeters than the other presentations and their control peers. In these children, medication was not related to their anthropometric characteristics. In children with inattentive presentation, medication may have a negative effect on height. Further studies are needed to support these results.

## DATA AVAILABILITY

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5* (American Psychiatric Association). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053> (2013).
- Canals Sans, J., Morales Hidalgo, P., Roigé Castellví, J., Voltas Moreso, N. & Hernández Martínez, C. Prevalence and epidemiological characteristics of ADHD in pre-school and school age children in the province of Tarragona, Spain. *J. Atten. Disord.* **25**, 1818–1833 (2021).
- Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T. & Coghill, D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry* **5**, 175–186 (2018).
- Pinhas-Hamiel, O. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity: a national study of 1.1 million Israeli adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**, e1434–e1443 (2022).
- Jongpitakrat, K. & Limsuwan, N. Prevalences of overweight and obesity in children and adolescents: the comparison of ADHD and other clinical samples. *J. Atten. Disord.* **26**, 1464–1470. <https://doi.org/10.1177/10870547221081106> (2022).
- Childress, A. C. et al. Long-term treatment with extended-release methylphenidate treatment in children aged 4 to <6. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **61**, 80–92 (2022).
- Racicka, E., Hanć, T., Giertuga, K., Bryńska, A. & Wolańczyk, T. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents With ADHD: the significance of comorbidities and pharmacotherapy. *J. Atten. Disord.* **22**, 1095–1108 (2018).
- Goulardins, J. B. et al. The relationship between motor skills, ADHD symptoms, and childhood body weight. *Res. Dev. Disabil.* **55**, 279–286 (2016).
- Ptacek, R., Kuzelova, H., Paclt, I., Zukov, I. & Fischer, S. Anthropometric changes in non-medicated ADHD boys. *Neuroendocrinol. Lett.* **30**, 377–381 (2009).
- Hanć, T. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is related to decreased weight in the preschool period and to increased rate of overweight in school-age boys. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **25**, 691–700 (2015).
- Faraone, S. V., Lecendreux, M. & Konofal, E. Growth dysregulation and ADHD: an epidemiologic study of children in France. *J. Atten. Disord.* **16**, 572–578 (2012).
- Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am. J. Psychiatry* **157**, 816–818 (2000).
- Turan, S., Tunctürk, M., Çıray, R. O., Halaç, E. & Ermiş, Ç. ADHD and risk of childhood adiposity: a review of recent research. *Curr. Nutr. Rep.* **10**, 30–46 (2021).
- el Archi, S. et al. Negative affectivity and emotion dysregulation as mediators between ADHD and disordered eating: a systematic review. *Nutrients* **12**, 1–34 (2020).
- Dmitrzak-Weglarz, M. et al. Common and unique genetic background between attention-deficit/hyperactivity disorder and excessive body weight. *Genes (Basel)* **12**, 1407 (2021).
- Carucci, S. et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **120**, 509–525 (2021).
- Schwartz, B. S. et al. Attention deficit disorder, stimulant use, and childhood body mass index trajectory. *Pediatrics* **133**, 668–676 (2014).
- Yackobovitch-Gavan, M. et al. Sex-specific long-term height and body mass index trajectories of children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder and treated with stimulants. *J. Pediatr.* **238**, 296–304.e4 (2021).
- Granato, M. F., Ferraro, A. A., Lellis, D. M. & Casella, E. B. Associations between attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment and patient nutritional status and height. *Behav. Neurol.* **2018**, 1–7 (2018).
- Harstad, E. B. et al. ADHD, stimulant treatment, and growth: a longitudinal study. *Pediatrics* **134**, e935–e944 (2014).
- Biederman, J. et al. Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development, and treatment. *Pediatrics* **111**, 1010–1016 (2003).
- Cerrillo-Urbina, A. J. et al. The effects of physical exercise in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Child Care Health Dev.* **41**, 779–788 (2015).
- Villa-González, R., Villalba-Heredia, L., Crespo, I., del Valle, M. & Olmedillas, H. A systematic review of acute exercise as a coadjuvant treatment of ADHD in young people. *Psicothema* **32**, 67–74 (2020).
- Rusek, W. et al. Changes in children's body composition and posture during puberty growth. *Children (Basel)* **8**, 288 (2021).
- Rojo-Marticella, M. et al. Do children with attention-deficit/hyperactivity disorder follow a different dietary pattern than that of their control peers? *Nutrients* **14**, 1131 (2022).
- Zhang, S., Huang, Y., Zaid, M. & Tong, L. ADHD symptoms and obesity in chinese children and adolescents: a longitudinal study with abnormal eating behaviors as moderating factors. *J. Atten. Disord.* **26**, 1452–1463 (2022).
- Gair, S. L., Brown, H. R., Kang, S., Grabell, A. S. & Harvey, E. A. Early development of comorbidity between symptoms of ADHD and anxiety. *Res. Child Adolesc. Psychopathol.* **49**, 311–323 (2021).
- Pervanidou, P. et al. Internalizing and externalizing problems in obese children and adolescents: associations with daily salivary cortisol concentrations. *Hormones (Athens)* **14**, 623–631 (2015).
- Morales-Hidalgo, P., Voltas-Moreso, N., Hernández-Martínez, C. & Canals-Sans, J. Emotional problems in preschool and school-aged children with neurodevelopmental disorders in Spain: EPINED epidemiological project. *Res. Dev. Disabil.* **135**, 104454 (2023).
- Esteban-Figueroa, P., Morales-Hidalgo, P., Arijá-Val, V. & Canals-Sans, J. Are there anthropometric and body composition differences between children with autism spectrum disorder and children with typical development? Analysis by age and spectrum severity in a school population. *Autism* **25**, 1307–1320 (2021).
- Yuan, Y. et al. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with intellectual disabilities in China. *J. Intellect. Disabil. Res.* **65**, 655–665 (2021).
- Yang, R., Mao, S., Zhang, S., Li, R. & Zhao, Z. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: a survey in Zhejiang Province, China. *BMC Psychiatry* **13**, 133 (2013).
- Zerón-Rugiero, M. F. et al. ADHD subtypes are associated differently with circadian rhythms of motor activity, sleep disturbances, and body mass index in children and adolescents: a case-control study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **30**, 1917–1927 (2021).
- Mayes, S. D. et al. ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in sleep problems. *J. Pediatr. Psychol.* **34**, 328–337 (2009).



35. Garaulet, M. et al. Fragmentation of daily rhythms associates with obesity and cardiorespiratory fitness in adolescents: The HELENA study. *Clin. Nutr.* **36**, 1558–1566 (2017).
36. Kaufman, J. et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **36**, 980–988 (1997).
37. Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. *Child Behavior Checklist for Ages 6-18. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families. (2001).
38. Achenbach, T. M. *Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profile* (Department of Psychiatry, University of Vermont, 1991).
39. Cashin, K. & Oot, L. *Guide to Anthropometry: A Practical Tool for Program Planners, Managers, and Implementers. Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA)/ FHI 360* <https://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/FANTA-Anthropometry-Guide-May2018.pdf> (2018).
40. de Onis, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ* **85**, 660–667 (2007).
41. Casadei, K. & Kiel, J. Anthropometric Measurement. *StatPearls* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537315/> (2021).
42. Bowling, A. B., Tiemeier, H. W., Jaddoe, V. W. V., Barker, E. D. & Jansen, P. W. ADHD symptoms and body composition changes in childhood: a longitudinal study evaluating directionality of associations. *Pediatr. Obes.* **13**, 567–575 (2018).
43. Keszytüs, D., Lampl, J. & Keszytüs, T. The weight problem: overview of the most common concepts for body mass and fat distribution and critical consideration of their usefulness for risk assessment and practice. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **18**, 11070 (2021).
44. Macek, P. et al. Optimal body fat percentage cut-off values in predicting the obesity-related cardiovascular risk factors: a cross-sectional cohort study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **13**, 1587 (2020).
45. Wang, Y. & Chen, H. Use of percentiles and scores in anthropometry. In: Preedy, V. R. Editor. *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease*. 29–48 (Springer, New York, NY). [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1788-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1788-1_2) (2012).
46. Norte-Navarro, A. & Ortiz-Moncada, R. Calidad de la dieta española según el índice de alimentación saludable. *Nutr. Hosp.* **26**, 330–336 (2011).
47. Hollingshead, A. B. Four factor index of social status. *Yale J. Sociol.* **8**, 21–52 (1975).
48. Hanč, T. & Cortese, S. Attention deficit/hyperactivity-disorder and obesity: a review and model of current hypotheses explaining their comorbidity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **92**, 16–28 (2018).
49. Seymour, K. E., Reinblatt, S. P., Benson, L. & Carnell, S. Overlapping neurobehavioral circuits in ADHD, obesity, and binge eating: evidence from Neuroimaging Research. *CNS Spectr.* **20**, 401 (2015).
50. García Solano, M. et al. Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study. *Nutr. Hosp.* **38**, 943–953 (2021).
51. Swanson, J. et al. Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **45**, 1304–1313 (2006).
52. Canals, J., Morales-Hidalgo, P., Jané, M. C. & Domènech, E. ADHD prevalence in Spanish preschoolers: comorbidity, socio-demographic factors, and functional consequences. *J. Atten. Disord.* **22**, 143–153 (2018).
53. Deng, L. et al. Methylphenidate and atomoxetine treatment negatively affect physical growth indexes of school-age children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharm. Biochem. Behav.* **208**, 173225 (2021).
54. Biederman, J., Spencer, T. J., Monuteaux, M. C. & Faraone, S. V. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J. Pediatr.* **157**, 635–640.e1 (2010).
55. Hanč, T. & Ciešlik, J. Growth in stimulant-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder using cross-sectional and longitudinal approaches. *Pediatrics* **121**, e967–e974 (2008).
56. Aparicio, E., Canals, J., Voltas, N., Valenzano, A. & Arijia, V. Emotional symptoms and dietary patterns in early adolescence: a school-based follow-up study. *J. Nutr. Educ. Behav.* **49**, 405–414.e1 (2017).
57. Kaisari, P., Dourish, C. T., Rotshtein, P. & Higgs, S. Associations between core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and both binge and restrictive eating. *Front. Psychiatry* **9**, 103 (2018).
58. Aparicio, E., Canals, J., Arijia, V., De Henauw, S. & Michels, N. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Nutr. Res. Rev.* **29**, 17–29 (2016).
59. Sares-Jáske, L., Grönqvist, A., Mäki, P., Tolonen, H. & Laatikainen, T. Family socioeconomic status and childhood adiposity in Europe – a scoping review. *Prev. Med.* **160**, 107095 (2022).

60. Nemet, D., Ben-Zaken, S., Eliakim, R. A. & Eliakim, A. Reduced exercise-induced growth hormone secretion among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Growth Horm. IGF Res.* **65**, 101485 (2022).
61. Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E. & Efron, D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **162**, 336–342 (2008).
62. Shen, L.-X. et al. Nutritional complexity in children with ADHD related morbidities in China: a cross-sectional study. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **31**, 108–117 (2022).
63. Mayes, S. D., Puzino, K., DiGiovanni, C. & Calhoun, S. L. Cross-sectional age analysis of sleep problems in 2 to 17 year olds with ADHD combined, ADHD inattentive, or autism. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* **29**, 239–248. <https://doi.org/10.1007/S10880-021-09799-9/FIGURES/1> (2022).
64. Ironside, S., Davidson, F. & Corkum, P. Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Sleep. Res.* **19**, 546–551 (2010).
65. Kim, E. et al. Relationship among attention-deficit hyperactivity disorder, dietary behaviours and obesity. *Child Care Health Dev.* **40**, 698–705 (2014).

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the Universitat Rovira i Virgili's Martí Franqués Grant 2020PMF-PIPF-36 and our colleagues Lucía Iglesias-Vázquez and Andrés Díaz-López for their invaluable help. The authors are grateful to the URV English Service for reviewing the manuscript.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: J.C.-S. and V.A.; methodology: J.C.-S. and V.A.; formal analysis: M.R.-M. and V.A.; investigation: P.M.-H., P.E.-F., N.V.-M., and J.C.-S.; data curation: M.R.-M., P.M.-H., N.V.-M., P.E.-F., and J.C.-S.; writing—original draft preparation: M.R.-M., V.A., and J.C.-S.; writing—review and editing: M.R.-M., V.A., P.M.-H., N.V.-M., and J.C.-S.; funding acquisition: J.C.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## FUNDING

This work was supported by the Ministry of Economy and Competitiveness of Spain and the European Regional Development Fund (ERDF) under Grant PSI2015–64837-P and RTI2018–097124-B-I00.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

## CONSENT TO PARTICIPATE

Informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

## CONSENT FOR PUBLICATION

Consent for publication was provided by all participants.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02671-6>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Josefa Canals-Sans.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

# Effect of probiotics on the symptomatology of autism spectrum disorder and/or attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents

Meritxell Rojo-Marticella, Victoria Arija and Josefa Canals-Sans

Journal Of Autism and Developmental Disorders



(IF 2022: 3.9; Q1: 16/77)

## Resumen

El TEA se caracteriza por presentar dificultades en la interacción social, la comunicación, y patrones de comportamiento repetitivos, mientras que el TDAH se define principalmente por síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Ambos trastornos suelen asociarse con déficits en la función ejecutiva, un aspecto crucial para los procesos de control cognitivo, conductual y emocional en la infancia. La etiología multifactorial de TEA y TDAH implica factores ambientales, biológicos y genéticos, lo que conduce a una elevada comorbilidad clínica. Se ha observado la existencia de patrones compartidos en las redes neuronales y superposición genética entre ambos trastornos. Algunas investigaciones sugieren la presencia de disbiosis en la microbiota intestinal en individuos con TEA y/o TDAH, lo que afectaría la producción de neurotransmisores y la gravedad de los síntomas. En consecuencia, los investigadores están explorando la posibilidad de modular la microbiota intestinal mediante intervenciones nutricionales, particularmente a través de la suplementación con probióticos, con el objetivo de restablecer el equilibrio y mejorar los síntomas en estos pacientes.

El propósito de este estudio fue investigar el impacto de una intervención nutricional utilizando probióticos con cepas relacionadas con la producción de los neurotransmisores dopamina y GABA en las características clínicas de niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA) y/o Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). Para llevar a cabo esta investigación, se implementó un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con

dos brazos paralelos, que incluyó a 39 niños con TDAH y 41 niños con TEA según los criterios del DSM-5. Los participantes, con edades comprendidas entre los 5 y 16 años, recibieron probióticos o un placebo durante un período de 12 semanas. Los probióticos consistieron en dos cepas bacterianas (*Lactiplantibacillus plantarum* CECT7485 (KABP023) and *Levilactobacillus brevis* CECT7480 (KABP052) en una ratio 1:1,  $10^9$  UFC una vez al día). La evaluación de los síntomas clínicos se realizó pre y postintervención mediante el uso de instrumentos como el BRIEF-2, el Conners 3rd Ed-SF y la prueba SRS-2, completados por los padres. Además, se evaluó la atención, la impulsividad y la vigilancia a través de la CPT 3 o el K-CPT 2 (para edades de 4 a 7 años). Se consideraron también aspectos relacionados con la calidad de vida (CHIP-CE), patrones de sueño y síntomas gastrointestinales. Los análisis se realizaron sobre la base de la intención de tratar, controlando las covariables sociodemográficas y nutricionales. Los resultados revelaron que los niños que recibieron probióticos experimentaron mejoras en las puntuaciones de hiperactividad/impulsividad en la escala Conners ( $p=0,011$ ), especialmente en aquellos con TEA ( $p=0,017$ ) y en niños más jóvenes (de 5 a 9 años) con TDAH ( $p=0,031$ ). Además, los niños con TEA tratados con probióticos mostraron mejoras significativas en la gravedad de la conciencia social (SRS-2). Las puntuaciones del CHIP-CE indicaron una mejora en el confort ( $p=0,010$ ) para los niños con TEA y en la evitación de riesgos ( $p=0,037$ ) para toda la muestra. Además, los niños autistas experimentaron una tendencia de mejora en la consistencia de las heces ( $p=0,05$ ). En conclusión, la intervención nutricional

con probióticos parece tener un impacto positivo al generar mejoras en los síntomas de hiperactividad/impulsividad y la calidad de vida en niños con trastornos del neurodesarrollo. Este estudio proporciona una valiosa contribución al entendimiento de las opciones nutricionales en el tratamiento de estos trastornos.

Effect of probiotics on the symptomatology of autism spectrum disorder  
and/or attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents

Rojo-Marticella, Meritxell <sup>1,2,3</sup>; Arija, Victoria <sup>1,3</sup>; Canals-Sans, Josefa <sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> Nutrition and Mental Health Research Group (NUTRISAM), Universitat  
Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain.

<sup>2</sup> Department of Psychology, Research Center for Behavioral Assessment  
(CRAMC), Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain.

<sup>3</sup> Pere Virgili Institute for Health Research (IISPV), Universitat Rovira i Virgili  
(URV), Reus, Spain.

## DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate: The study performed in accordance with the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the IISPV drug research ethics committee (Ref.CEIM:030/2017). All the participants and their families gave their consent to participate.

Availability of data and materials: The data generated in this study are available for the corresponding author upon reasonable request.

Authors' contributions: Conceptualization, J.C-S.; methodology, J.C-S. and V.A.; formal analysis, M.R.-M., V.A.; investigation, M.R-M and J.C-S.; writing—original draft preparation, M.R.-M.; writing—review and editing, M.R.-M., V.A., and J.C-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgements. We thank The Universitat Rovira i Virgili's Martí Franqués Grant 2020PMF-PIPF-36. The research group wants to thank all the participants and their families and to ASPERCAMP, MonTea Center, NeurEduca, MQ Reus and APYDA for their help in the recruitment phase. Also, we are grateful to AB BIOTICS for providing the probiotic and the placebo. We thank the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and the European Regional Development Fund (ERDF) under grants PSI2015-64837-P and RTI2018- 097124-B-I00.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.



## ABSTRACT

**Purpose:** We investigate the impact of a nutritional intervention using probiotics with strains related to the production of the neurotransmitters dopamine and GABA on the clinical characteristics of children with ASD and/or ADHD.

**Methods:** This double-blind, randomized, placebo-controlled trial with two parallel arms involved 39 children with ADHD and 41 children with ASD according to DSM-5 criteria. Participants (5-16 years) received either probiotics or a placebo over a 12-week period. The probiotics consisted of two bacterial strains (*Lactiplantibacillus plantarum* and *Levilactobacillus brevis* 109 cfu once daily). Pre- and postintervention clinical symptoms were assessed using the BRIEF-2, the Conners 3rd Ed-SF and the SRS-2 test, which were fulfilled by parents. Children completed the CPT 3 or the K-CPT 2 (for ages 4-7 years) to assess attention span, impulsivity, and vigilance. Quality of life (CHIP-CE), sleep patterns, and gastrointestinal symptoms were also evaluated. Analyses were performed on an intention-to-treat basis, and sociodemographic and nutritional covariables were controlled.

**Results:** Children receiving probiotics demonstrated improvements in hyperactivity/impulsivity Conners scores ( $p=0.011$ ), particularly in children with ASD ( $p=0.017$ ), and in younger children (ages 5 to 9 years) with ADHD ( $p=0.031$ ). Children with ASD treated with probiotics improved significantly the severity of social awareness (SRS-2). CHIP-CE scores showed an improvement in comfort ( $p=0.010$ ) for children with ASD and on risk avoidance

( $p=0.037$ ) for the entire sample. Autistic children experienced an improvement trend in stool consistency ( $p=0.05$ ).

Conclusion: Nutritional intervention using probiotics may lead to improvements in hyperactivity/impulsivity symptoms and quality of life in children with NDs.

Trial registration: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT05167110.

Keywords: Probiotics, autism spectrum disorder, attention deficit/hyperactive disorder, children, adolescents, randomized controlled trials

## INTRODUCTION

Neurodevelopmental disorders (NDs) are described by the World Health Organization (WHO) as behavioral and cognitive disorders that emerge during the developmental period and persist throughout life, leading to significant difficulties in specific intellectual, motor, neuropsychological, communicative, or social functions (World Health Organization, 2019). Among the more prevalent NDs are autism spectrum disorder (ASD) (Zeidan et al., 2022) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (Sayal et al., 2018). In the Spanish school population, the estimated overall prevalence of ASD is 1.53% (Morales-Hidalgo et al., 2021), while ADHD has a prevalence of 5.4% (Canals Sans et al., 2021).

ASD is characterized by social interaction and communication difficulties, as well as repetitive and restrictive patterns (American Psychiatric Association, 2013). ADHD, on the other hand, is primarily characterized by symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, which can manifest in three different presentations: inattentive, hyperactive/impulsive, or combined (American Psychiatric Association, 2013). Both ASD and ADHD often involve deficits in executive functioning, which is crucial for cognitive, behavioral, and emotional control processes in children (Kofler et al., 2019; Otterman et al., 2019).

The etiology of ASD and ADHD is multifactorial, involving environmental, biological, and genetic risk factors. There is a high comorbidity between ASD and ADHD at the clinical level (Dellapiazza et al., 2021; Rau et al., 2020), and evidence suggests shared neural network patterns (Harikumar et al., 2021) and

genetic overlap between the two disorders (Mariggio et al., 2021). Specific genetic polymorphisms have been identified as potential contributors to this genetic overlap, affecting neurodevelopment, neurotransmission, and synaptic connectivity processes. Variations in genes associated with dopamine and serotonin have been implicated in both ASD and ADHD, as well as alterations in genes involved in the inhibitory neurotransmitter-gamma-aminobutyric acid (GABA) pathways, which are commonly observed in both disorders (Mishra et al., 2022; Port et al., 2017; Purkayastha et al., 2015; Puts et al., 2020). Ongoing research is investigating new etiopathogenic factors for ASD and ADHD, with a particular focus on the relationship between the nervous system and the gastrointestinal tract. This connection is mediated by the gut-brain axis, which facilitates bidirectional communication between the central nervous system (CNS), enteric nervous system, and gut microbiota (Cerdó et al., 2017). Recently, there has been growing interest in exploring the potential role of gut microbiota and its metabolites as contributing factors in various human conditions, including NDs (Barrio et al., 2022). Certain strains of species of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, such as *L. brevis*, *B. dentium*, *L. plantarum* and *L. paracasei*, can participate in the synthesis and control of the release of neurotransmitters like acetylcholine, serotonin and GABA and its precursors in certain gut cells, like enterochromaffin cells (Barrett et al., 2012; Cheng et al., 2019; Dash et al., 2022).

Emerging evidence from several studies suggests that individuals with ASD and/or ADHD sometimes exhibit gut microbiota dysbiosis (Aarts et al., 2017;

Boonchooduang et al., 2020; Checa-Ros et al., 2021; Gkoukka et al., 2022; Iglesias-vázquez et al., 2020; Shirvani-Rad et al., 2022; Sukmajaya et al., 2021). This dysbiosis may influence the production of neurotransmitters, potentially affecting symptom severity and overall well-being. Consequently, researchers have explored the potential of modulating gut microbiota through nutritional interventions, specifically probiotic supplementation, to restore balance and improve symptoms in individuals with ASD and ADHD. However, studies into the effects of probiotics on the composition of the intestinal microbiota have yielded inconsistent results. This may be due to methodological differences between studies, including study design, duration of the intervention, outcome measurement criteria, or the use of different probiotic strains (Amadi et al., 2022; Kang et al., 2018; Khanna et al., 2022; Ng et al., 2019; Rianda et al., 2019; Sivamaruthi et al., 2020; Vasiliu, 2023; L. J. Wang et al., 2022).

The existing literature on probiotic interventions in ASD is more extensive than that available for ADHD. Some studies have reported positive effects on clinical symptomatology and behavior. Improvements have been documented in autism severity, and specifically in attention capacity, in social affect dimension and in some core symptoms (Adams et al., 2011; Grossi et al., 2016; He et al., 2023; Liu et al., 2019; Mensi et al., 2021; Parracho et al., 2010; Santocchi et al., 2016; Schmitt et al., 2023; Shaaban et al., 2017). Several authors have found a significant positive correlation between ASD severity and gastrointestinal (GI) dysfunction severity (Adams et al., 2011; Shaaban et al., 2017; Tomova et al., 2015); improvements in GI symptoms and stool consistency have been observed

in some cases post-intervention (Critchfield et al., 2011; Grossi et al., 2016; Parracho et al., 2010; Santocchi et al., 2016; Shaaban et al., 2017). In contrast, probiotic interventions in children with ADHD have been less extensively investigated. Although the results may vary depending on the study characteristics, including sample age, primary objectives, and associated outcome measures, physical, emotional and social improvements and better school functioning have been reported on the self-reported Pediatric Quality of Life Inventory TM (PedsQL). These interventions have resulted in other positive effects as well, such as a decrease in inattention and hyperactive/impulsive symptoms (Checa-Ros et al., 2021; Kalenik et al., 2021; Kumperscak et al., 2020; Pinto et al., 2022; Sepehrmanesh et al., 2021; L. J. Wang et al., 2022).

The literature on the simultaneous exploration of ASD and ADHD in the context of probiotic interventions is even more limited. A randomized controlled trial suggested the potential preventive role of probiotics for ASD and ADHD when administered during the first six months of life (Pärty et al., 2015). However, another randomized controlled trial utilizing a different strain of the same *Lactobacillus rhamnosus* species did not find any significant intervention effects (Slykerman et al., 2018).

The objective of the present study is to investigate the impact of a nutritional intervention using probiotics on the clinical characteristics of children with ASD and/or ADHD, as assessed through behavioral and neuropsychological tests. We hypothesize that probiotic supplementation can lead to an improvement in

the severity of ASD and/or ADHD symptoms and in health-related quality of life.

## METHODS

### Study design and participants

The present study employed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial design with two parallel arms using dietary supplements (Registry: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05167110). The study protocol was approved by the IISPV drug research ethics committee (Ref.CEIM:030/2017). Figure 1 illustrates the flowchart of the participants in the study. “Figure 1”

The sample consisted of 39 children diagnosed with ADHD and 41 children diagnosed with ASD, all meeting the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) criteria as determined by trained clinicians. Participants were recruited from specialized clinical centers for NDs in the province of Tarragona, Spain, including ASPERCAMP (ASD Association, Tarragona), MonTea Center (Amposta), NeurEduca (Tarragona), MQ Reus, APYDA (Association of Parents with ADHD Children, Tarragona), as well as schoolchildren diagnosed through the EPINED project at Universitat Rovira i Virgili (Ref. PSI2015-64837-P and RTI2018-097124-B-I00) (Canals Sans et al., 2021; Morales-Hidalgo et al., 2021).

Children between 5 and 16 years old diagnosed with ASD and ADHD meeting DSM-5 diagnostic criteria were invited to participate in the study if their parents were willing to grant informed consent. Children were ineligible if they had had

previous experience of adverse effects related to probiotic administration; had used probiotics within three months prior to the start of the intervention; had any medical conditions contraindicated for probiotic administration such as immunodeficiency, inflammatory bowel disease, chronic diarrhea or short bowel syndrome; had any intolerances or allergies to the treatment excipient (probiotic or placebo); or were undergoing ongoing antibiotic use at the start of the intervention.

### Procedures

Parents or guardians of children diagnosed with ASD and ADHD were contacted through the aforementioned clinical centers and provided with an informational leaflet about the study. Those who expressed an interest in participating were invited for an initial visit prior to the intervention, during which the project was further explained, and the parents/guardians signed the informed consent form.

During the first visit in the intervention phase, parents completed validated questionnaires regarding the clinical and health characteristics of their children. Simultaneously, the children underwent either the computerized Conners Continuous Performance Test 3rd Edition (CPT 3) or the Conners Kiddie Continuous Performance 2nd Edition (K-CPT 2), depending on their age.

After randomization, the research team provided the study product and detailed instructions for its administration to the participating parents or guardians. In the sixth week, a telephone follow-up was conducted to ensure adherence to the



intervention and to address any potential concerns or issues. Families were also encouraged to reach out to the research team via email or telephone if they had any questions or needed support at any time throughout the intervention period.

At the end of the intervention (during the 12th-13th week), the parents completed the clinical questionnaires, and the children underwent the CPT 3 or K-CPT 2 once again.

### Nutritional intervention

The active product used in this trial consisted of bacterial species that have been granted Qualified Presumption of Safety (QPS) status by the European Food Safety Authority (EFSA), indicating their safety for human consumption.

Participants were randomly assigned to either receive the Lactiplantibacillus mixture or placebo sachets for a period of 12 weeks. The Lactiplantibacillus sachets contained a bacterial mixture weighing 50 mg, which included  $1 \times 10^9$  CFU (colony-forming units) of Lactiplantibacillus plantarum CECT7485 (KABP023) and Levilactobacillus brevis CECT7480 (KABP052) in a 1:1 ratio. Each sachet also contained 0.01 mg of vitamin D, 266.49 mg of maltodextrin, 1623 mg of anhydrous dextrose, 50 mg of raspberry flavor, 10 mg of Silicon Dioxide E-551, and 0.5 mg of fructose. The placebo sachets contained 316.5 mg of maltodextrin, 1623 mg of anhydrous dextrose, 50 mg of raspberry flavor, 10 mg of Silicon Dioxide E-551, and 0.5 mg of fructose. Probiotic and placebo sachets had the same appearance, and were provided in anonymous, numbered boxes.

The intervention was considered successful when at least 75% of the doses had been taken.

Both the researchers and the participants were unaware as to the allocation of the probiotic or the placebo intervention. The group assignment of each participant was revealed upon conclusion of the trial.

Primary endpoints: Psychological assessment

The parents or guardians of the participating children with ASD and/or ADHD completed the following psychological tests both before and after the intervention:

- Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition (BRIEF-2) (Gioia et al., 2015): This internationally recognized test evaluates executive functions and consists of 63 items. It provides a total score known as the Global Index of Executive Function (EF), as well as scores on specific indexes for behavioral, emotional, and cognitive regulation. Each index is composed of multiple subscales. The Spanish version adapted by TEA Editions was administered (Maldonado Belmonte et al., n.d.). T-scores were used, where scores between 60 and 64 indicate slight elevation, scores between 65 and 69 suggest potential clinical significance, and scores above 69 represent clinical levels.

- The Spanish version of the Conners 3rd Edition–Parent Short Form (K. C. Conners, 2008): This test assesses various domains including inattention, hyperactivity/impulsivity, learning problems, executive functioning,

aggression/defiance, and peer relations through 45 items. T-scores were used for each scale, with scores  $\geq 70$  indicating very elevated levels, scores between 65 and 69 denoting elevated levels, scores between 60 and 64 representing high average levels, and scores  $\leq 60$  indicating average levels.

- The Spanish version of the Social Responsive Scale-second edition (SRS-2) (Constantino & Gruber, 2012): This test evaluates the severity of ASD symptoms in natural settings using 65 items. It provides a global score as well as scores for scales assessing social awareness, social cognition, social communication, social motivation, and restrictive interests and repetitive behaviors. Severity level T-scores were used, with scores  $\geq 76$  indicating severe symptoms, scores between 66 and 74 indicating moderate symptoms, scores between 60 and 65 representing mild symptoms, and scores between 45 and 59 indicating normal functioning.

- Children over 8 years old were administered the Conners Continuous Performance Test 3rd Edition (CPT 3) (C. K. Conners, 1994a), and children between 4 and 7 years old were administered the Conners Kiddie Continuous Performance Test 2nd Edition (K-CPT 2) (C. K. Conners, 1994b). This test assesses problems related to inattentiveness, impulsivity, sustained attention, and vigilance. T-scores were used for each variable and measure, including detectability, error type variables (omissions, commissions, perseverations), and reaction time (RT) (Hit RT, HRT SD, variability, HRT block change, HRT ISI change). For HRT-related variables, scores  $\geq 76$  indicated atypically slow performance, scores between 60 and 69 indicated slow performance, scores

between 55 and 59 indicated slightly slow performance, scores between 45 and 54 indicated average performance, scores between 40 and 44 indicated slightly fast performance, and scores below 40 indicated atypically fast performance. For all other variables, scores above 59 suggested elevated levels indicative of problems, with scores  $\geq 70$  indicating very elevated levels, scores between 60 and 69 indicating elevated levels, scores between 55 and 59 indicating high average levels, scores between 45 and 54 indicating average levels, and scores below 45 indicating low levels. Additionally, the software provided atypical T-score patterns indicating problems with inattentiveness, impulsivity, sustained attention, and vigilance, categorized into three severity ranges: strong indication, some indication, or no indication.

Secondary endpoints: health-related quality of life, sleep habits and gastrointestinal symptoms

The following secondary endpoints were assessed in the study:

- Child Health and Illness Profile (CHIP-CE): We used the adapted version for the Spanish population (Rajmil et al., 2004), which has adequate psychometric properties and is useful for measuring perceived health status in a child health survey (Estrada et al., 2010). This questionnaire, completed by the parents, assesses various aspects of physical, emotional, and social health. It was administered before and after the intervention.

- Bruni's Sleep Disorders Scale for Children (SDSC) (Bruni et al., 1996): We used the Spanish version which has good reliability and is considered an

adequate instrument for assessing sleep disturbances in school-age children and adolescents (Pagerols et al., 2023). It consists of 27 items, and a cut-off score of 39 is considered indicative of a global sleep disorder. Parents completed this scale before and after the intervention.

- Gastrointestinal (GI) Manifestations Questionnaire: Adapted ad-hoc from the pediatric GI symptoms test with Rome III criteria for functional GI disorders, this questionnaire assessed discomfort/abdominal pain, stool frequency, and stool consistency. Responses regarding stool frequency and consistency were used to evaluate the presence of constipation. The questionnaire was completed by the parents before and after the intervention.

Other variables: Psychological problems, nutritional status, physiological habits and sociodemographic data

- Child Behavior Checklist (CBCL 6-18) (Achenbach TM, 2001): The parents completed the CBCL at baseline to evaluate the psychological problems of the children. T-scores specific to the Spanish population were obtained for scales such as withdrawn/depression, anxiety/depression, somatic complaints, social problems, thinking problems, attention problems, rule-breaking behavior, and aggressive behavior. Additionally, total scores for psychological problems, externalizing problems, and internalizing problems were calculated.

- Physical Activity Questionnaire (PAQ-C) (Kowalski KC et al., 2004; Manchola-Gonzalez et al., 2017): This questionnaire is suitable for elementary school-aged children (approximately 8-14 years) who have recess as a regular

part of their school days. Parents completed this questionnaire at baseline to provide information about their child's physical activity levels.

- Food Consumption Frequency Questionnaire (FCFQ) (Trinidad et al., 2008): Validated in the Spanish population, this semi-quantitative questionnaire contains 45 items that assess the frequency of food and beverage consumption per week or per month over the past year. Parents completed the FCFQ before and after the intervention. The Spanish Diet Quality Index (SDQI) (Norte-Navarro & Ortiz-Moncada, 2011) was then calculated. This index provides a score between 0 and 100 points. These scores were then classified into three levels:  $\geq 80$ , healthy; 50-79, needs improvement; and  $\leq 49$ , unhealthy.

- Anthropometric Measurements: Weight and height were measured to calculate body mass index (BMI) and BMI-for-age (BMI z-score) using the WHO guidelines for child growth assessment. Macro-SPSS syntax files provided by the WHO Anthro and Anthro Plus software were utilized for the calculations. These measurements were taken at baseline.

- Sociodemographic Family Data Questionnaire: This questionnaire includes various small questionnaires covering the child's medical history, pregnancy information, and socio-demographic data of the family unit. The parents completed this questionnaire at baseline.

- We collected the information on intelligence quotient of the children from the reports provided by the families or from EPINED data.

Statistical analysis

The statistical analysis was conducted on an intention-to-treat (ITT) basis, regardless of adherence to the nutritional intervention. Sensitivity tests were also performed. The normality of the sample distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were analyzed using either t-tests or Mann-Whitney U-tests, while non-continuous variables were analyzed using chi-square tests.

Intra-group differences before and after the intervention were assessed using paired t-tests or Wilcoxon signed-rank analyses. Inter-group analyses were conducted to compare the differences in scores between the interventions. For these analyses, t-tests and analysis of covariance (ANCOVA) were used, adjusting for the variables sex, age, diagnosis, pharmacological treatment, BMI z-score, and diet quality.

In cases where age was found to be a factor influencing the effect of the intervention, analyses were repeated by separating the sample into two age groups: younger children aged 5 to 9 years, and older children aged 10 to 14 years.

Non-parametric tests were used, when necessary, but data is reported as means  $\pm$  SE to express the severity of symptomatology. The percentage of improvement for the BRIEF-2, Conners, SRS-2, CPT, and GI manifestation tests was calculated using Chi-square analyses. Improvement was graded differently for each test based on specific score ranges or categories and was defined when the score moved from a clinical or elevated range/category to a lower or normal/ non-clinical range/category.

A 95% confidence interval was provided for all estimations, and analyses were performed with the IBM SPSS 28 statistical software.

## RESULTS

### *Sample characteristics*

Table 1 presents the socio-demographic, clinical, and nutritional characteristics of the study participants at baseline, categorized by diagnosis and intervention group. “Table 1” The average age of the participants was  $9.68 \pm 2.61$  years, with males comprising 77.5% of the sample. The majority of the participants belonged to the medium socioeconomic status (50%), followed by the high status group (42.5%). Among the participants, 10 children (12.50%) were diagnosed with both ASD and ADHD. In terms of ADHD presentations, 22.9% had the inattentive presentation (ADHD-I), 2.1% had the hyperactive-impulsive presentation (ADHD-HI), and 75% had the combined presentation (ADHD-C). The intelligence quotient (IQ) of children with ASD was  $100.26 \pm 20.46$  (n=23) and with ADHD was  $102.12 \pm 16.25$  (n=34). Only two participants with ASD had intellectual disability and none with ADHD did. Approximately 39% of the children with ASD and 23% of those with ADHD were taking specific medication for their respective disorders. The results of the SDQI indicated that the majority of children in the study required an improvement in their dietary habits. The prevalence of overweight/obesity was similar in both disorders, with 36.6% for ASD and 35.9% for ADHD, while the prevalence of underweight was higher in ASD (26.8%) compared to ADHD (7.5%). Abdominal discomfort was reported by 50% of children with ADHD



and 28.2% of children with ASD. No significant differences were observed in any baseline variables between the intervention groups, except for constipation, where a significantly higher incidence was noted among children receiving probiotic compared to placebo in children with ASD (38.1% vs 5.6%).

Two children did not complete the minimum dosage of the study product ( $\geq 75\%$ ) with 54% and 73% of the intakes. 82.5% of the participants took more than 94% of the product (from 85 to 90 of the individual doses).

### *Primary endpoints*

Table 2 shows the scores (mean with standard error and median with interquartile range) obtained from the BRIEF-2, Conners, and SRS-2 tests before and after the implementation of the nutritional intervention. “Table 2” There were no significant differences at baseline and at post-intervention between groups for either diagnosis. Regarding the BRIEF-2 scores, the nutritional intervention did not yield any significant effects on the test indices at either the intra-group or inter-group levels. For the Conners test, the intra-group analysis revealed a noteworthy improvement in hyperactivity/impulsivity scores within the probiotic group (Mean  $\pm$  SE: score decreased from  $73.77 \pm 2.78$  to  $69 \pm 2.64$ ,  $p=0.011$ ) when considering the entire study sample. In terms of specific diagnoses, a significant decrease was observed in children with ASD (Mean  $\pm$  SE: score decreased from  $70.16 \pm 4.52$  to  $64.79 \pm 3.80$ ,  $p=0.017$ ). Nevertheless, ANCOVA analyses indicated that age played a significant role in the probiotic effect on these symptoms. Consequently, the analyses were stratified by diagnosis and age, revealing a significant decrease in

hyperactivity/impulsivity in younger children with ADHD (Mean  $\pm$  SE: score decreased from  $80.00 \pm 2.72$  to  $69.30 \pm 3.49$ ,  $p=0.016$ ) and an improving trend in younger children with ASD (Mean  $\pm$  SE: score decreased from  $69.90 \pm 6.46$  to  $62.70 \pm 5.80$ ,  $p=0.05$ ). However, the inter-group analyses for the overall sample and by diagnosis did not yield any significant findings. As for the SRS-2 test, the probiotic intervention did not exert any significant effects on total scores or subscale scores when compared to placebo. In contrast, in the placebo group, significant intra-group improvements were found for several scales and total score of the SRS-2, as well as inter-group differences for social motivation. Table 3 displays the CPT scores (mean with standard error and median with interquartile range), revealing significant intra-group improvements in detectability ( $p=0.031$  and  $p=0.014$ ) and commissions ( $p=0.014$  and  $p=0.001$ ) for the placebo and probiotic groups, respectively. “Table 3” In addition, Table 4 presents the percentage of improvement after the intervention on the BRIEF-2, Conners, SRS-2 and CPT tests, classified according to the validated cut-off scores. “Table 4” The fraction of patients displaying a clinically meaningful improvement on the SRS-2 Social Awareness scale was higher in the probiotic than the placebo group (42.1% vs 11.1%). Although not significant, a greater percentage of improvers was observed among the children with ADHD who took probiotics versus those who took placebo on the hyperactivity/impulsivity subscale of the Conners test (25% vs. 15.8%) and on the impulsivity subscale of the CPT test (20% vs. 5.3%).

### *Secondary endpoints*

No significant differences were found at baseline and after intervention between the placebo group and the probiotic group in any of the diagnoses.

Table 5 presents the CHIP-CE and Bruni test scores (mean with standard error and median with interquartile range). “Table 5” On the CHIP-CE, both intervention groups exhibited intra-group improvements in scores on the comfort item (placebo  $p=0.016$  and probiotic  $p=0.003$ ). This difference was specifically observed in the ASD group receiving the probiotic intervention [Mean  $\pm$  SD (score from  $40.74 \pm 11.39$  to  $46.23 \pm 11.51$ ,  $p=0.010$ )]. The overall results indicated a positive effect of the probiotic intervention on risk avoidance ( $p=0.037$ ).

According to the Bruni scores, the intervention showed no effect on sleep.

No improvements were observed with regard to GI symptomatology in terms of abdominal discomfort-pain, stool frequency, or constipation, either in the entire sample or when separated by diagnosis. However, within ASD diagnosed patient subgroup, a trend was observed in the percentage of patients who showed improved stool consistency after the probiotic intervention vs placebo (0% for placebo vs. 36.4% for probiotic,  $p=0.05$ ).

## DISCUSSION

This study represents a contribution to the limited body of research examining the efficacy of dietary supplements, particularly probiotics, in ameliorating symptomatology in children diagnosed with ASD and/or ADHD. The results showed a discrete improvement in hyperactive-impulsive symptomatology

observed in the behavioral assessment. The children recruited for this study constituted a sample with a higher socioeconomic background (more than 90% belonged to the upper-middle class) and they did not present severe behavioral, emotional, or sleep problems. Furthermore, the sample did not include children with great symptomatological severity or with intellectual disability (except in two children with ASD). The primary objective of this randomized, double-blind, placebo-controlled trial was to investigate the potential positive effects of a probiotic mixture containing *Lactiplantibacillus plantarum* and *Levilactobacillus brevis* on the severity of symptomatology associated with ASD and ADHD. The rationale for this investigation stems from prior studies suggesting that some probiotic strains from said species exhibit the capacity to produce GABA (Barrett et al., 2012; Cheng et al., 2019; Dash et al., 2022), the dysregulation of which has been implicated in the pathophysiology of both ASD and ADHD (Mishra et al., 2022; Port et al., 2017; Purkayastha et al., 2015; Puts et al., 2020; Shirvani-Rad et al., 2022).

The probiotic intervention did not have a significant impact on the core symptomatology of ASD, including social interaction difficulties, communication problems, and repetitive restrictive patterns, as assessed by the SRS-2 mean scores. These results contrast with improvements observed in the total score of SRS-2 found by Liu et al. (2019) using *L. plantarum* PS128 in their younger participants (7 to 12 years) with ASD. However, that study was conducted in a sample of boys only and the authors used SRS-2 raw scores, not T scores. Parracho et al. (2010) also utilized *L. plantarum* in their study, and

despite having a smaller sample size, they observed behavioral improvements using alternative assessment tools such as the Development Behavior Checklist (DBC). On the other hand, the systematic review conducted by He et al. (2023) reported that improvements in behavior were observed only in studies involving the combination of probiotic strains with other substances, such as a mixture of different probiotic strains (Arnold et al., 2019; Li et al., 2021; Santocchi et al., 2020), fructo-oligosaccharides (FOS) (Y. Wang et al., 2020), or a bovine colostrum product (BCP) (Sanctuary et al., 2019). In our study, intragroup differences in SRS-2 scores were observed in the placebo group, which is difficult to explain. No variables could be detected that would make this group different from the probiotic group in relation to the level of severity, the time of year the intervention occurred, diet, or concurrent treatments that could explain these findings. Nevertheless, a significant rate of improvers for social awareness was observed in the probiotic group, consistent with data from the study of Liu et al. (2019) with boys with ASD, although there was no significant impact on scores.

Inattention, a core symptom of ADHD, was not significantly affected by the probiotic intervention according to the attention subscale of the Conners test. This finding aligns with the results from a double-blind, randomized, controlled trial conducted by Skott (2020), although their study had a higher median age (12 years; 10-14) compared to ours (10 years; 5-14), and utilized a symbiotic nutritional intervention consisting of a mixture of pre and probiotics, which differed from our intervention. They did not find any improvement in

inattention, specifically when the sample was divided into the placebo and symbiotic intervention groups. The CPT results of our study revealed significant findings in the detectability and commission scores, which are related to inattention; however, these results were significant across the board, in both the probiotic group and the placebo group. This may be due to the retest effect, indicating a learning process resulting from test repetition. Although some improvement was observed, the mean scores remained within the non-clinical range. Conversely, a recent study utilizing a different *L. plantarum* strain as an intervention in individuals with Tourette's syndrome reported improvement in the detectability and commission scores of the CPT test, despite showing no positive results in tic symptomatology (Wu et al., 2021). Additionally, another probiotic intervention study, which had similar selection criteria to the present study, reported an improvement in inattention; however, it lacked a control group, employed different species (*B. bifidum*) for the intervention, and included other psychological evaluation tests (L. J. Wang et al., 2022). It is noteworthy that the *L. brevis* CECT 7480 strain used in our study is a known GABA producer (Ferrés-Amat et al., 2020), akin to some strains of *Bifidobacterium*, which are also known producers of GABA (Barrett et al., 2012; Cheng et al., 2019; Dash et al., 2022).

In relation to hyperactivity-impulsivity, another main feature of ADHD, our findings indicate that the probiotic intervention had a discernible impact on this symptomatology among children diagnosed with ASD or with ADHD, as evidenced by the scores obtained from the Conners test. This effect in both

disorders is related to the presence of shared symptomatology and comorbidity between ADHD and ASD, and to common neurophysiological bases (Dellapiazza et al., 2021; McClain et al., 2017; Rau et al., 2020). Additionally, our adjusted analyses revealed that the age of the participants played a significant role in the observed effects. Further exploration by age subgroup showed that the improvement in hyperactivity-impulsivity symptoms was primarily observed among younger children with both ASD or ADHD diagnoses. Although Wang's study (2022) was a single-armed study and used other assessment tools and probiotic species (*B. bifidum*), an improvement in hyperactivity-impulsivity symptoms was also observed after the probiotic intervention. Our findings also corroborate other previous research like a probiotic intervention with *L. plantarum* in children diagnosed with ASD, which reported an improvement in hyperactivity in younger children, although their sample was made up exclusively of boys (Liu et al., 2019). Hyperactive-impulsive symptoms are more frequent in younger children (Biederman et al., 2000; Ramelli et al., 2010), which is in agreement with our study population with ADHD-C present in 83% of the younger children, providing statistically significant results on the effect of the probiotic. In children with ADHD, although not significant, we also observed a qualitative improvement of hyperactivity-impulsivity according to the Conners test. This was also observed in the CPT3 and K-CPT-2, in which a qualitative improvement in impulsivity symptoms was observed after probiotic intake, although this improvement was not significant either.

In a previous study with boy subjects with an average age of 11.9 years for the ADHD group and 13.1 years for the control group, decreased diversity of gut microbiota was related to exacerbated hyperactivity symptoms. This finding led the researchers to suggest that the influence of the gut microbiota on hyperactivity symptoms may be more pronounced than its impact on inattention deficits (Prehn-Kristensen et al., 2018). The results obtained in our study align with those findings, as we observed improvements specifically in hyperactivity. We did not report results on gut microbiota composition; thus, our observation refers only to clinical data and not to correlations with gut microbiota. However, it is worth noting that another study reported contrasting results, indicating a correlation between microbiota diversity and inattention symptoms. It is important to consider that the participants in that study were older, ranging from 13 to 29 years (Szopinska-Tokov et al., 2020), a stage at which inattention symptoms tend to be higher than hyperactivity symptoms due to the evolving nature of the disorder itself (Biederman et al., 2000).

The quality of life of children with ASD and ADHD can vary significantly depending on various factors, including the severity of the condition, individual characteristics, available support systems, and interventions. As mentioned earlier, in general, the sample in this study has a comfortable degree of well-being with no great severity. Nevertheless, the CHIP-CE results showed an improvement on the comfort scale for both intervention groups, though when stratified by diagnosis, that improvement was only seen in children with ASD treated with probiotics. Improvements were also found on the risk avoidance



scale for the children who took the probiotic mixture, independently of their diagnosis. Another study conducted only with children with ASD ranging in age from 3 to 12 years old, and using a totally different probiotic formulation, used PedsQL for the outcome assessment and could not prove that their probiotic mixture was effective for improving quality of life since although there were significant differences, they were seen in both intervention groups (Arnold et al., 2019). However, another study conducted with children with ADHD, the participants reported physical, emotional and social improvements and improved school functioning according to the PedsQL, although neither the parents nor the teachers observed that improvement (Kumperscak et al., 2020). As described, the sample in this study had no sleeping disorders, so it was to be expected that no improvement was observed after the probiotic intervention. Even so, in other research, sleep problems have been reported in both ASD (Cortese et al., 2020) and ADHD (Checa-Ros et al., 2021; Zerón-Rugerio et al., 2021) populations.

Probiotic interventions also aim to address GI comorbidities frequently associated with NDs, particularly autism (Leader et al., 2022; Yang et al., 2020). While GI manifestations are less prevalent in people with ADHD (Kumperscak et al., 2020; Muskens et al., 2017), they still pose a significant concern. The only difference found at the baseline was between the placebo and probiotic groups in the children diagnosed with ASD, whereas those assigned to the probiotic group presented a higher prevalence of constipation. The probiotic intervention demonstrated efficacy in improving stool consistency specifically in individuals

diagnosed with ASD. Although the efficacy of probiotics in the treatment of GI symptoms in children with ASD may vary due to differences in study design and probiotic strains used (Ng et al., 2019), our findings are consistent with those of Shaaban (2017) who used *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains and, in addition to an improvement in stool consistency, also observed an improvement in constipation, flatulence and abdominal pain.

### *Strengths and limitations*

In addition to its contribution to the expanding body of scientific evidence seeking to establish the potential role of probiotics as adjunctive treatments for ASD and/or ADHD, this study has several noteworthy strengths. The use of randomization and a double-blind design serves to mitigate the risk of selection bias and enhances comparability between study groups. Furthermore, the inclusion of a placebo control group enables valuable comparisons to be made that shed light on the specific effects attributable to the probiotics employed. Additionally, the study uses high-reliability validated outcome measures with standardized scoring systems that facilitate comparisons with previous research. Moreover, the research team employed both behavioral tests, which relied on parental/guardian reports, and neurophysiological tests, offering increased sensitivity as they rely on self-reported data. Despite these strengths, it is also important to acknowledge the limitations of this study. The relatively small sample size may restrict statistical power and limit the generalizability of the findings. A larger sample size could allow subgrouping by age, or by differentiating clinical characteristics within diagnostic groups, such as ADHD

presentations, ASD severity levels and cognitive levels (IQ). Furthermore, while the 12-week intervention may suffice to detect certain outcomes, it is conceivable that probiotic interventions may require a longer timeframe to exert an effect on other parameters.

### *Conclusions*

These findings highlight the potential benefits of probiotics in specific areas of neurodevelopmental disorders such as hyperactivity/impulsivity symptomatology, especially in younger children. Further research is warranted to explore the underlying mechanisms and optimize the use of probiotics as an adjunctive therapeutic intervention for neurodevelopmental disorders.

### REFERENCES

- Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiens, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., Van Hijum, S. A. F. T., & Vasquez, A. A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*, 12(9), e0183509. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0183509>
- Achenbach TM, R. la. (2001). *Child Behavior Checklist for ages 6-18*.
- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>
- Amadi, C. N., Orish, C. N., Frazzoli, C., & Orisakwe, O. E. (2022). Dietary interventions for autism spectrum disorder: An updated systematic review of human studies. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 33(3), 228-242. <https://doi.org/10.22365/JPSYCH.2022.073>

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>

Arnold, L. E., Luna, R. A., Williams, K., Chan, J., Parker, R. A., Wu, Q., Hollway, J. A., Jeffs, A., Lu, F., Coury, D. L., Hayes, C., & Savidge, T. (2019). Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(9), 659–669. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0156>

Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012).  $\gamma$  - Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 113(2), 411–417. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2672.2012.05344.X>

Barrio, C., Arias-Sánchez, S., & Martín-Monzón, I. (2022). The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 137. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2021.105640>

Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *The American Journal of Psychiatry*, 157(5), 816–818. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.157.5.816>

Boonchoduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2020). Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3391–3403. <https://doi.org/10.1007/S00394-020-02383-1/FIGURES/2>

Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F., & Giannotti, F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, 5(4), 251–261. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2869.1996.00251.X>

Canals Sans, J., Morales Hidalgo, P., Roigé Castellví, J., Voltas Moreso, N., & Hernández Martínez, C. (2021). Prevalence and Epidemiological Characteristics of ADHD in Pre-School and School Age Children in the Province of Tarragona, Spain. *Journal of Attention Disorders*, 25(13), 1818–1833. <https://doi.org/10.1177/1087054720938866>

Cerdó, T., Ruíz, A., Suárez, A., & Campoy, C. (2017). Probiotic, Prebiotic, and Brain Development. *Nutrients* 2017, Vol. 9, Page 1247, 9(11), 1247. <https://doi.org/10.3390/NU9111247>

Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 249, 13(1), 249. <https://doi.org/10.3390/NU13010249>

Cheng, L.-H., Liu, Y.-W., Wu, C.-C., Wang, S., & Tsai, Y.-C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 632–648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>

Conners, C. K. (1994a). *Conners Continuous Performance Test* 3rd edition.

Conners, C. K. (1994b). *Conners' Kiddie Continuous Performance*, 2nd edition.

Conners, K. C. (2008). *Conners* 3rd edition. Multi-Health Systems.

Constantino, J. N., & Gruber, C. P. (2012). *Social Responsiveness Scale, Second Edition (SRS-2)*. Western Psychological Services.

Cortese, S., Wang, F., Angriman, M., Masi, G., & Bruni, O. (2020). Sleep Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Diagnosis, Epidemiology, and Management. *CNS Drugs*, 34(4), 415–423. <https://doi.org/10.1007/S40263-020-00710-Y>

Critchfield, J. W., van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism

spectrum disorders. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011.  
<https://doi.org/10.1155/2011/161358>

Dash, S., Syed, Y. A., & Khan, M. R. (2022). Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 808.  
<https://doi.org/10.3389/FCELL.2022.880544/BIBTEX>

Dellapiazza, F., Audras-Torrent, L., Michelon, C., & Baghdadli, A. (2021). Clinical characteristics of children with ASD and comorbid ADHD: Association with social impairment and externalizing and internalizing behaviours. *Research in Developmental Disabilities*, 113, 103930.  
<https://doi.org/10.1016/J.RIDD.2021.103930>

Estrada, M. D., Rajmil, L., Serra-Sutton, V., Tebé, C., Alonso, J., Herdman, M., Riley, A. W., Forrest, C. B., & Starfield, B. (2010). Reliability and validity of the Spanish version of the Child Health and Illness Profile (CHIP) Child-Edition, Parent Report Form (CHIP-CE/PRF). *Health and Quality of Life Outcomes*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-78/TABLES/6>

Ferrés-Amat, E., Espadaler-Mazo, J., Calvo-Guirado, J. L., Ferrés-Amat, E., Mareque-Bueno, J., Salavert, A., Aguiló-García, M., Moreno-Centeno, J., & Ferrés-Padró, E. (2020). Probiotics diminish the post-operative pain following mandibular third molar extraction: a randomised double-blind controlled trial (pilot study). *Beneficial Microbes*, 11(7), 631–639.  
<https://doi.org/10.3920/BM2020.0090>

Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2015). Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition. PAR, Psychological Assessment Resources.

Gkougka, D., Mitropoulos, K., Tzanakaki, G., Panagouli, E., Psaltopoulou, T., Thomaidis, L., Tsolia, M., Sergentanis, T. N., & Tsitsika, A. (2022). Gut microbiome and attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review.

*Pediatric Research*, 92(6), 1507–1519. <https://doi.org/10.1038/S41390-022-02027-6>

Grossi, E., Melli, S., Dunca, D., & Terruzzi, V. (2016). Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Medical Case Reports*, 4, 2050313X1666623. <https://doi.org/10.1177/2050313X16666231>

Harikumar, A., Evans, D. W., Dougherty, C. C., Carpenter, K. L. H., & Michael, A. M. (2021). A Review of the Default Mode Network in Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Connectivity*, 11(4), 253–263. <https://doi.org/10.1089/BRAIN.2020.0865>

He, X., Liu, W., Tang, F., Chen, X., & Song, G. (2023). Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*, 15(6), 1415. <https://doi.org/10.3390/nu15061415>

Iglesias-vázquez, L., Riba, G. V. G., Arija, V., & Canals, J. (2020). Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/NU12030792>

Kalenik, A., Kardaś, K., Rahnama, A., Sirojć, K., & Wolańczyk, T. (2021). Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 110. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2021.110277>

Kang, D. W., Ilhan, Z. E., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Howsmon, D. P., Shaffer, M., Lozupone, C. A., Hahn, J., Adams, J. B., & Krajmalnik-Brown, R. (2018). Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*, 49, 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007>

Khanna, H. N., Roy, S., Shaikh, A., & Bandi, V. (2022). Emerging Role and Place of Probiotics in the Management of Pediatric Neurodevelopmental Disorders.

Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 12(2), 102–108.  
<https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10018-1384>

Kofler, M. J., Irwin, L. N., Soto, E. F., Groves, N. B., Harmon, S. L., & Sarver, D. E. (2019). Executive Functioning Heterogeneity in Pediatric ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 47(2), 273–286.  
<https://doi.org/10.1007/S10802-018-0438-2>

Kowalski KC, Crocker PR, & Donen RM. (2004). The physical activity questionnaire for older children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) manual. (Vol. 87, Issue 1, pp. 1–38). College of Kinesiology, University of Saskatchewan.

Kumperscak, H. G., Gricar, A., Ülen, I., & Micetic-Turk, D. (2020). A Pilot Randomized Control Trial With the Probiotic Strain *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) in ADHD: Children and Adolescents Report Better Health-Related Quality of Life. *Frontiers in Psychiatry*, 11.  
<https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.00181>

Leader, G., Abberton, C., Cunningham, S., Gilmartin, K., Grudzien, M., Higgins, E., Joshi, L., Whelan, S., & Mannion, A. (2022). Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nutrients* 2022, Vol. 14, Page 1471, 14(7), 1471. <https://doi.org/10.3390/NU14071471>

Liu, Y. W., Liong, M. T., Chung, Y. C. E., Huang, H. Y., Peng, W. S., Cheng, Y. F., Lin, Y. S., Wu, Y. Y., & Tsai, Y. C. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 820, 11(4), 820. <https://doi.org/10.3390/NU11040820>

Li, Y., Sun, Y., Liang, Y., Zhou, F., Yang, J., & Jin, S. (2021). Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 23(11), 1103–1110.



Maldonado Belmonte, M. J., Fournier del Castillo, C., Martínez Arias, R., González Marqués, J., Espejo-Saavedra Roca, J. M., & Santamaría, P. (n.d.). BRIEF®-2. Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-2.

Manchola-Gonzalez, J., Bagur-Calafat, C., & Girabent-Farrés, M. (2017). Fiabilidad de la versión española del Cuestionario de actividad física PAQ-C / Reliability of the Spanish Version of Questionnaire of Physical Activity PAQ-C. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de La Actividad Física y Del Deporte*, 17(65), 139–152. <https://doi.org/10.15366/RIMCAFD2017.65.010>

Mariggiò, M. A., Palumbi, R., Vinella, A., Laterza, R., Petruzzelli, M. G., Peschechera, A., Gabellone, A., Gentile, O., Vincenti, A., & Margari, L. (2021). DRD1 and DRD2 Receptor Polymorphisms: Genetic Neuromodulation of the Dopaminergic System as a Risk Factor for ASD, ADHD and ASD/ADHD Overlap. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.705890>

McClain, M. B., Hasty Mills, A. M., & Murphy, L. E. (2017). Inattention and hyperactivity/impulsivity among children with attention-deficit/hyperactivity-disorder, autism spectrum disorder, and intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*, 70, 175–184. <https://doi.org/10.1016/J.RIDD.2017.09.009>

Mensi, M. M., Rogantini, C., Marchesi, M., Borgatti, R., & Chiappedi, M. (2021). Lactobacillus plantarum PS128 and Other Probiotics in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Real-World Experience. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 2036, 13(6), 2036. <https://doi.org/10.3390/NU13062036>

Mishra, A., Prabha, P. K., Singla, R., Kaur, G., Sharma, A. R., Joshi, R., Suroy, B., & Medhi, B. (2022). Epigenetic Interface of Autism Spectrum Disorders (ASDs): Implications of Chromosome 15q11-q13 Segment. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(12), 1684–1696. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.2C00060>

Morales-Hidalgo, P., Voltas, N., & Canals, J. (2021). Autism spectrum disorder prevalence and associated sociodemographic factors in the school population: EPINED study. *Autism*. <https://doi.org/10.1177/13623613211007717>

Muskens, J. B., Velders, F. P., & Staal, W. G. (2017). Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(9), 1093–1103. <https://doi.org/10.1007/S00787-017-1020-0/TABLES/2>

Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. Sen, & Yeo, W. S. (2019). A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(5). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA55050129>

Norte-Navarro, A., & Ortiz-Moncada, R. (2011). Calidad de la dieta española según el índice de alimentación saludable. *Nutricion Hospitalaria*, 26(2), 330–336. <https://doi.org/10.3305/nh.2011.26.2.4630>

Otterman, D. L., Koopman-Verhoeff, M. E., White, T. J., Tiemeier, H., Bolhuis, K., & Jansen, P. W. (2019). Executive functioning and neurodevelopmental disorders in early childhood: a prospective population-based study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/S13034-019-0299-7>

Pagerols, M., Bosch, R., Prat, R., Pagespetit, È., Cilveti, R., Chaparro, N., Esteve, A., & Casas, M. (2023). The Sleep Disturbance Scale for Children: psychometric properties and prevalence of sleep disorders in Spanish children aged 6-16 years. *Journal of Sleep Research*. <https://doi.org/10.1111/JSR.13871>

Parracho, H. M. R. T., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., & McCartney, A. L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, 5(2), 69–74.

- Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatric Research*, 77(6), 823–828. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>
- Pinto, S., Correia-de-Sá, T., Sampaio-Maia, B., Vasconcelos, C., Moreira, P., & Ferreira-Gomes, J. (2022). Eating Patterns and Dietary Interventions in ADHD: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(20). <https://doi.org/10.3390/NU14204332>
- Port, R. G., Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D. J., Blaskey, L., Kuschner, E. S., Levy, S. E., Brodtkin, E. S., & Roberts, T. P. L. (2017). Exploring the relationship between cortical GABA concentrations, auditory gamma-band responses and development in ASD: Evidence for an altered maturational trajectory in ASD. *Autism Research*, 10(4), 593–607. <https://doi.org/10.1002/AUR.1686>
- Prehn-Kristensen, A., Zimmermann, A., Tittmann, L., Lieb, W., Schreiber, S., Baving, L., & Fischer, A. (2018). Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLOS ONE*, 13(7), e0200728. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0200728>
- Purkayastha, P., Malapati, A., Yogeewari, P., & Sriram, D. (2015). A Review on GABA/Glutamate Pathway for Therapeutic Intervention of ASD and ADHD. *Current Medicinal Chemistry*, 22(15), 1850–1859. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150209152712>
- Puts, N. A., Ryan, M., Oeltzschner, G., Horska, A., Edden, R. A. E., & Mahone, E. M. (2020). Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 301. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111082>
- Rajmil, L., Berra, S., Estrada, M. D., Serra-Sutton, V., Rodríguez, M., Borrell, C., Riley, A., & Starfield, B. (2004). [Spanish version of the Child Health and Illness Profile-Child Edition Parent Report Form [CHIP-CE/PRF]]. *Gaceta Sanitaria*, 18(4), 305–311. [https://doi.org/10.1016/S0213-9111\(04\)72017-8](https://doi.org/10.1016/S0213-9111(04)72017-8)

Ramelli, G. P., Zanda, N., Bianchetti, M. G., & Leoni, F. (2010). Age-dependent presentation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *World Journal of Pediatrics: WJP*, 6(1), 90. <https://doi.org/10.1007/S12519-010-0015-4>

Rau, S., Skapek, M. F., Tiplady, K., Seese, S., Burns, A., Armour, A. C., & Kenworthy, L. (2020). Identifying comorbid ADHD in autism: Attending to the inattentive presentation. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 69, 101468. <https://doi.org/10.1016/J.RASD.2019.101468>

Rianda, D., Agustina, R., Setiawan, E. A., & Manikam, N. R. M. (2019). Effect of probiotic supplementation on cognitive function in children and adolescents: A systematic review of randomised trials. In *Beneficial Microbes* (Vol. 10, Issue 8, pp. 873–882). Wageningen Academic Publishers. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0068>

Sanctuary, M. R., Kain, J. N., Chen, S. Y., Kalanetra, K., Lemay, D. G., Rose, D. R., Yang, H. T., Tancredi, D. J., German, J. B., Slupsky, C. M., Ashwood, P., Mills, D. A., Smilowitz, J. T., & Angkustsiri, K. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLOS ONE*, 14(1), e0210064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210064>

Santocchi, E., Guiducci, L., Fulceri, F., Billeci, L., Buzzigoli, E., Apicella, F., Calderoni, S., Grossi, E., Morales, M. A., & Muratori, F. (2016). Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0887-5>

Santocchi, E., Guiducci, L., Prospero, M., Calderoni, S., Gaggini, M., Apicella, F., Tancredi, R., Billeci, L., Mastromarino, P., Grossi, E., Gastaldelli, A., Morales, M. A., & Muratori, F. (2020). Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.550593>

Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry*, 5(2), 175–186. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30167-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0)

Schmitt, L. M., Smith, E. G., Pedapati, E. V., Horn, P. S., Will, M., Lamy, M., Barber, L., Trebley, J., Meyer, K., Heiman, M., West, K. H. J., Hughes, P., Ahuja, S., & Erickson, C. A. (2023). Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, 13(1), 5192. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-30909-0>

Sepehrmanesh, Z., Shahzeidi, A., Mansournia, M., Ghaderi, A., & Ahmadvand, A. (2021). Clinical and metabolic reaction to probiotic supplement in children suffering attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled experiment. *International Archives of Health Sciences*, 8(2), 90. [https://doi.org/10.4103/IAHS.IAHS\\_112\\_20](https://doi.org/10.4103/IAHS.IAHS_112_20)

Shaaban, S. Y., el Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S. A., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2017). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *https://Doi.Org/10.1080/1028415X.2017.1347746*, 21(9), 676–681. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746>

Shirvani-Rad, S., Ejtahed, H. S., Ettehad Marvasti, F., Taghavi, M. S., Sharifi, F., Arzaghi, S. M., & Larijani, B. (2022). The Role of Gut Microbiota-Brain Axis in Pathophysiology of ADHD: A Systematic Review. *Journal of Attention Disorders*, 26(13), 1698–1710. [https://doi.org/10.1177/10870547211073474/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_10870547211073474-FIG2.JPEG](https://doi.org/10.1177/10870547211073474/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_10870547211073474-FIG2.JPEG)

Sivamaruthi, B. S., Suganthy, N., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/IJERPH17082647>

Skott, E., Yang, L. L., Stiernborg, M., Söderström, Å., Rùegg, J., Schalling, M., Forsell, Y., Giacobini, M., & Lavebratt, C. (2020). Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder – A double-blind randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.056>

Slykerman, R. F., Kang, J., Van Zyl, N., Barthow, C., Wickens, K., Stanley, T., Coomarasamy, C., Purdie, G., Murphy, R., Crane, J., & Mitchell, E. A. (2018). Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 107(12), 2172–2178. <https://doi.org/10.1111/apa.14590>

Sukmajaya, A. C., Lusida, M. I., Soetjipto, & Setiawati, Y. (2021). Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of General Psychiatry*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12991-021-00330-W>

Szopinska-Tokov, J., Dam, S., Naaijen, J., Konstanti, P., Rommelse, N., Belzer, C., Buitelaar, J., Franke, B., Aarts, E., & Vasquez, A. A. (2020). Investigating the Gut Microbiota Composition of Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Association with Symptoms. *Microorganisms* 2020, Vol. 8, Page 406, 8(3), 406. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8030406>

Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 138, 179–187. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2014.10.033>

Trinidad, I., Fernández, J., Cucó, G., Biarnés, E., & Arija, V. (2008). Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: reproducibility and validity. *Nutr Hosp*, 23(3), 242–252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560701/>

Vasiliu, O. (2023). The current state of research for psychobiotics use in the management of psychiatric disorders—A systematic literature review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 234. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2023.1074736/BIBTEX>

Wang, L. J., Yang, C. Y., Kuo, H. C., Chou, W. J., Tsai, C. S., & Lee, S. Y. (2022). Effect of *Bifidobacterium bifidum* on Clinical Characteristics and Gut Microbiota in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/JPM12020227>

Wang, Y., Li, N., Yang, J.-J., Zhao, D.-M., Chen, B., Zhang, G.-Q., Chen, S., Cao, R.-F., Yu, H., Zhao, C.-Y., Zhao, L., Ge, Y.-S., Liu, Y., Zhang, L.-H., Hu, W., Zhang, L., & Gai, Z.-T. (2020). Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. *Pharmacological Research*, 157, 104784. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104784>

World Health Organization. (2019). *International Classification of Diseases 11th Revision*. <https://icd.who.int/en>

Wu, C. C., Wong, L. C., Hsu, C. J., Yang, C. W., Tsai, Y. C., Cheng, F. S., Hu, H. Y., & Lee, W. T. (2021). Randomized controlled trial of probiotic ps128 in children with tourette syndrome. *Nutrients*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/nu13113698>

Yang, J., Fu, X., Liao, X., & Li, Y. (2020). Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, 293. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2020.113471>

Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/AUR.2696>

Zerón-Rugério, M. F., Carpio-Arias, T. V., Ferreira-García, E., Díez-Noguera, A., Cambras, T., Alda, J. Á., & Izquierdo-Pulido, M. (2021). ADHD subtypes are associated differently with circadian rhythms of motor activity, sleep disturbances, and body mass index in children and adolescents: a case-control study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 30(12), 1917–1927. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01659-5>



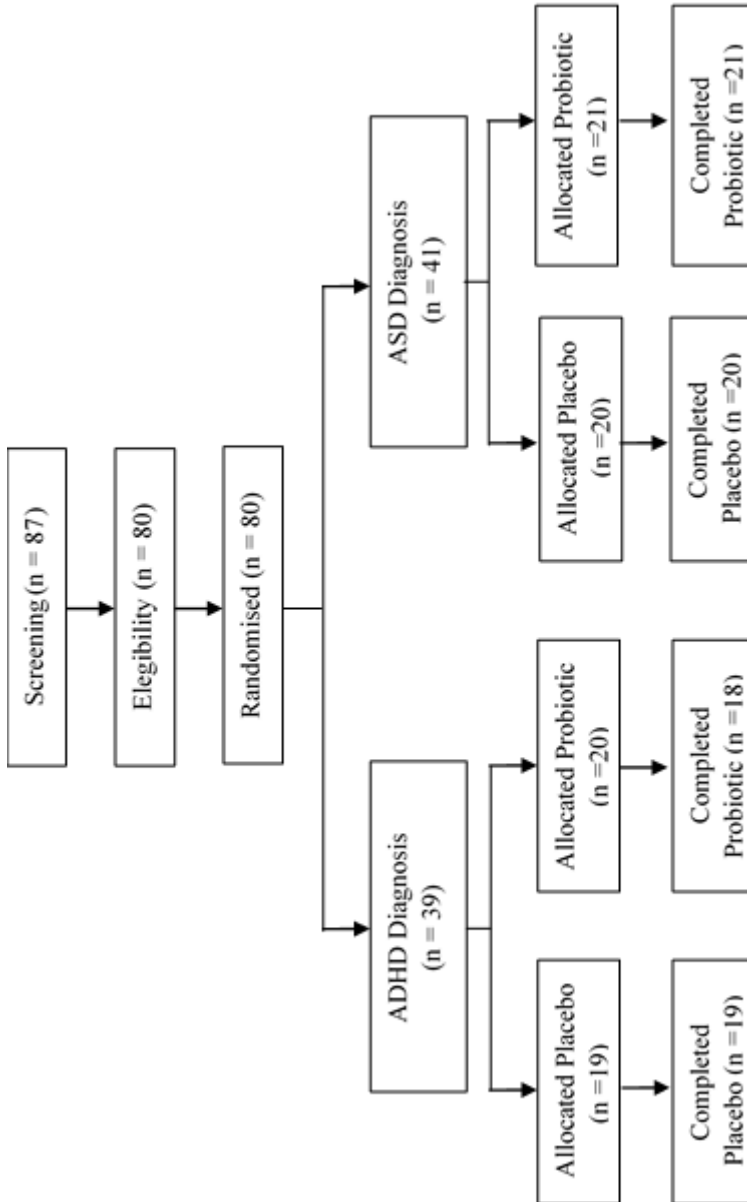


Figure 1. Flowchart of the participants in the study.

Table 1. Baseline descriptive data by diagnosis and assigned intervention group

	Diagnosis					
	ASD			ADHD		
	Placebo n=20	Probiotic n=21	p	Placebo n=19	Probiotic n=20	p
Sex, males %(n)	85(17)	80.95(17)	0.731	78.95(15)	65(13)	0.333
Age, years	9.70±3.16	9.71±2.49	0.987	9.95±2.35	9.35±2.52	0.449
PELP %(n)	5(1)	4.8(1)	0.983	5.3(1)	15(3)	0.534
Low						
Medium	55(11)	52.4(11)		52.6(10)	40(8)	
High	40(8)	42.9(9)		42.1(8)	45(9)	
Comorbidity ASD + ADHD	25(5)	23.81(5)	0.929	-	-	-
ADHD presentation %(n)						
Inattentive	10(2)	4.8(1)	0.805	26.32(5)	15(3)	0.366
Hyperactive-Impulsive	0	0		7.69(1)	0	
Combined	15(3)	14.3(3)		68.42(13)	85(17)	
IQ	107.9±15.09	94.38±22.60	0.118	100.94±17.05	103.29±15.84	0.680
Pharmaceutical treatment, yes %(n)	50(10)	28.6(6)	0.160	26.32(5)	20(4)	0.640
Diet quality (SDQI)	59.77±4.90	59.35±5.96	0.807	57.47±6.51	59.33±7.22	0.406
Unhealthy %(n)	-	-	-	10.53(2)	5(1)	0.517
Needs to improve %(n)	100(20)	100(20)		89.47(17)	95(19)	
Healthy %(n)	-	-	-	-	-	-

BMI	17.89 ± 3.93	19.26 ± 5.59	0.531	18.05 ± 2.82	18.67 ± 4.44	0.978
BMI z-score	0.19 ± 1.53	0.66 ± 1.68	0.347	0.49 ± 1.36	0.67 ± 2.24	0.689
Underweight %(n)	25(5)	28.57(6)	0.531	5.26(1)	10(2)	0.679
Normal %(n)	45(9)	28.57(6)		52.63(10)	60(12)	
OW and OB %(n)	30(6)	42.86(9)		42.11(8)	30(6)	
Physical Activity, score	2.27 ± 0.92	2.50 ± 0.68	0.402	2.83 ± 0.75	2.84 ± 0.93	0.961
CBCL	62.84 ± 1.67	64.53 ± 1.80	0.498	62.74 ± 1.93	64.3 ± 1.88	0.565
Anxious/depressed	66.16 ± 2.31	68.63 ± 2.55	0.477	62.74 ± 1.62	64.30 ± 1.91	0.189
Depressed	60.11 ± 1.79	63 ± 1.94	0.280	58.21 ± 2.16	62.05 ± 1.62	0.506
Somatic complaints	65.63 ± 1.88	64.89 ± 1.97	0.789	64.21 ± 2.45	62.30 ± 1.45	0.508
Social problems	63.53 ± 2.25	63.47 ± 2.05	0.986	59.16 ± 1.80	62 ± 1.95	0.382
Thought problems	65.32 ± 1.74	68.79 ± 3.31	0.361	70.95 ± 2.20	69.30 ± 2.06	0.587
Attention problems	54.47 ± 1.16	55.05 ± 1.30	0.656	56.44 ± 1.52	61.90 ± 1.92	0.077
Rule-breaking behavior	59.26 ± 1.81	62.89 ± 2.45	0.240	64.26 ± 2.63	64.60 ± 1.91	0.917
Aggressive behavior	64.37 ± 1.76	67.63 ± 1.60	0.179	62.63 ± 1.62	63.25 ± 1.88	0.805
Internalizing problems	56.53 ± 1.98	56.47 ± 3.37	0.987	61.13 ± 2.71	61.53 ± 2.48	0.913
Externalizing problems	64.05 ± 1.64	64.13 ± 2.23	0.976	64.64 ± 2.26	64.94 ± 1.66	0.914
Total score						
Primary endpoints						
Brief test	64.90 ± 2.19	61.50 ± 3.06	0.251	65.32 ± 3.58	66.30 ± 2.17	0.768
Behavioral regulation index score						

	Emotional regulation index score	70.20 ± 2.20	68.05 ± 3.84	0.648	66.58 ± 2.94	63.10 ± 3.09	0.439
	Cognitive regulation index score	67.94 ± 3.14	65.65 ± 2.80	0.490	72.26 ± 3.01	68.00 ± 2.22	0.261
	Global index of executive functioning score	71.00 ± 2.09	67.80 ± 3.19	0.194	72.84 ± 3.09	69.15 ± 2.10	0.456
Conners' test	Inattention score	75.05 ± 3.32	69.84 ± 3.51	0.283	81.00 ± 2.29	77.05 ± 2.31	0.224
	Hyperactivity-Impulsivity score	68.40 ± 3.59	70.17 ± 4.52	0.687	70.74 ± 3.79	77.20 ± 3.23	0.235
	Learning problems score	61.85 ± 2.57	60.16 ± 3.60	0.411	62.89 ± 3.59	62.10 ± 1.86	0.923
	Executive functioning score	65.4 ± 3.40	64.32 ± 3.11	0.749	69.53 ± 2.73	69.05 ± 2.37	0.923
	Defiance/Aggression score	54.80 ± 2.65	53.74 ± 2.63	0.569	62.11 ± 3.55	60.35 ± 3.54	0.607
	Peer Relations	80.75 ± 3.10	81.89 ± 2.59	0.857	64.53 ± 3.84	65.00 ± 4.16	0.945
SRS-2	Social awareness	65.00 ± 2.39	63.75 ± 2.38	0.864	-	-	-
	Social cognition	71.55 ± 2.32	71.95 ± 2.57	0.764	-	-	-
	Social communication	70.00 ± 2.88	69.35 ± 2.79	0.990	-	-	-
	Social motivation	68.90 ± 2.66	67.05 ± 2.74	0.754	-	-	-
	Restricted interests and repetitive behaviors	74.90 ± 2.25	71.70 ± 2.60	0.425	-	-	-
	Social communication and interaction	71.85 ± 2.48	70.80 ± 2.48	0.767	-	-	-
CPT test	Total score	73.10 ± 2.45	72.10 ± 2.45	0.906	-	-	-
	Detectability	56.63 ± 2.51	56.53 ± 1.94	0.743	57.79 ± 2.36	57.16 ± 1.80	0.589
	Omissions	60.25 ± 4.46	58.88 ± 3.13	0.640	64.63 ± 3.99	62.21 ± 4.09	0.748

Commissions	53.56 ± 2.29	52.94 ± 2.31	0.653	54.26 ± 1.62	52.32 ± 3.12	0.539
Perseverations	56.75 ± 3.85	57.65 ± 3.34	0.628	59.79 ± 4.17	57.68 ± 2.55	0.703
Hit reaction time	53.56 ± 2.25	58.88 ± 2.35	0.120	56.79 ± 1.93	56.58 ± 2.51	0.965
Secondary endpoints						
CHIP-CE	35.65 ± 4.37	36.93 ± 2.64	0.800	34.74 ± 3.15	33.82 ± 2.58	0.822
Comfort score	42.22 ± 2.64	40.74 ± 2.49	0.684	42.34 ± 2.74	41.73 ± 2.17	0.862
Resilience score	37.49 ± 4.31	35.04 ± 2.88	0.636	39.95 ± 2.61	37.53 ± 2.44	0.502
Risk avoidance score	41.68 ± 3	39.35 ± 3.20	0.599	38.73 ± 2.95	32.86 ± 3.50	0.210
Achievement score	32.16 ± 2.80	34.14 ± 3.35	0.655	35.31 ± 2.90	35.79 ± 1.83	0.890
GI manifestations	16.66(3)	38.09(8)	0.138	37.5(6)	60(12)	0.180
Constipation, yes %(n)	5.6(1)	38.1(8)	0.016	12.5(2)	5(1)	0.418
Global sleep disorder score	13.6 ± 1.86	16.05 ± 2.84	0.493	14.84 ± 2.60	15.35 ± 2.24	0.460
Global sleep disorder, yes %(n)	0	9.5(2)	0.157	5.3(1)	0	0.299

Analyses conducted on an intention-to-treat-basis. The T-test or Mann-Whitney U test (for non-normally distributed variables) was used for quantitative variables and Chi-squared test was used for qualitative variables. Age and scores expressed in Mean ± SD. PELP, parents' educational level and profession; IQ, intelligence quotient; ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder; SDQI, Spanish diet quality index; BMI, body mass index; OW and OB, overweight and obesity; GI, gastrointestinal; CBCL, Child Behavior Checklist; CPT, continuous performance test. Significant differences p<0.05. \*Including children with both diagnoses.

Table 2. Primary endpoints: scores of the BRIEF, Conners and SRS-2 tests by intervention group

	Placebo group		Probiotic group		P value	Adjusted P Value
	Mean ± SE	Median [IQR]	Mean ± SE	Median [IQR]		
<b>Brief test</b>						
<b>Behavioral regulation index score</b>						
Baseline	65.10 ± 2.05	65 [76,57]	63.90 ± 2.16	64 [54.5,73]	0.664	
12 weeks	64.03 ± 1.91	64 [56,72]	63.63 ± 1.89	62 [53.5,75.5]	0.890	
Whole sample	-1.08 ± 1.32	0 [-6.5,6]	-0.28 ± 1.24	-2 [-5,5]	0.659	0.555
ASD	-0.25 ± 1.29	0 [-4.5,3.75]	-0.75 ± 1.78	-2 [-5.75,1.5]	0.821	0.872
ADHD	-1.95 ± 2.38	-1 [-11,7]	0.20 ± 1.76	1 [-4.25,6.5]	0.470	0.282
<b>Emotional regulation index score</b>						
Baseline	68.44 ± 1.82	69 [60,77]	65.58 ± 2.46	66 [53,78]	0.381	
12 weeks	66.87 ± 1.68	67 [62,73]	64.68 ± 2.53	64 [50.75,77.25]	0.473	
Whole sample	-1.56 ± 1.37	-2 [-7,3.5]	-0.90 ± 1.62	0 [-7.75,4]	0.756	0.867
ASD	-1.35 ± 1.64	-2 [-5,1.25]	0 ± 2.25	0 [-8,4]	0.631	0.765
ADHD	-1.79 ± 2.27	-3 [-9,8]	1.80 ± 2.37	0 [-6,5.5]	0.997	0.774
<b>Cognitive regulation index score</b>						

Baseline	70.16 ± 2.17	70 [60.5,81.5]	66.83 ± 1.78	67 [60,74.5]	0.230
12 weeks	69.43 ± 2.03	69 [60.5,79.5]	67.13 ± 1.90	68 [60.25,74.75]	0.409
Whole sample	Score change	-0.73 ± 1.13	0 [-5.5,5]	0 [-4,6.5]	0.521
ASD	Score change	-0.44 ± 1.42	0 [-4,4.25]	0 [-4.75,4.75]	0.592
ADHD	Score change	-1 ± 1.77	0 [-8,5]	-2 [-4,7.75]	0.642
<b>Global index of executive functioning score</b>					
Baseline	71.95 ± 1.87	69 [65.5,77.5]	68.47 ± 1.89	67 [59.5,75.5]	0.198
12 weeks	70.46 ± 1.85	70 [63.5,77]	68.10 ± 2.06	66.5 [58.5,75.75]	0.399
Whole sample	Score change	-1.49 ± 1.14	0 [-6,5]	-0.5 [-4,4.75]	0.508
ASD	Score change	-1.11 ± 1.29	-0.5 [-5.25,5]	0.5 [-4,3]	0.631
ADHD	Score change	-1.84 ± 1.89	0 [-9,5]	-2 [-4,75,5.75]	0.655
<b>Conners test</b>					
<b>Inattention score</b>					
Baseline	77.95 ± 2.07	84 [68,90]	73.54 ± 2.13	75 [65,85]	0.128
12 weeks	75.97 ± 2.07	78 [65,90]	71.77 ± 2.28	73 [65,84]	0.203
Whole sample	Score change	-1.97 ± 1.63	0 [-8,3]	0 [-10,4]	0.929
ASD	Score change	-0.5 ± 2.68	0 [-4,3.75]	0 [-3,3]	0.865
ADHD	Score change	-3.53 ± 1.81	-3 [-10,0]	1.5 [-10,4.75]	0.707

<b>Hyperactivity-Impulsivity score</b>						
Baseline	69.54 ± 2.58	69[58,86]	73.77 ± 2.78	80[60,88]	0.238	
12 weeks	66.59 ± 2.56	65[50,81]	69 ± 2.64	74[57,83]	0.568	
Whole sample Score change	-2.95 ± 1.54	0[-6,3]	-4.77 ± 1.68*	-3[-12,0]	0.427	0.563
ASD Score change	-3.7 ± 9.17	-3[-6.75,1.75]	-5.37 ± 2.29*	-4[-11,0]	0.590	0.771
Young ASD Score change	-2.40 ± 2.93	-4[-6.25,4.5]	-7.20 ± 3.76	-2.5[-		0.067
ADHD Score change	-2.16 ± 2.35	0[-5,6]	-4.20 ± 2.51	12.75,0.25]	0.327	0.531
Young ADHD Score change	-4.13 ± 4.13	-1[-12.75,6]	-	-0.5[-15.5,4.5]	0.557	0.531
			10.70 ± 3.29*	-10[-18,-2.5]	0.225	0.230
<b>Learning problems score</b>						
Baseline	62.36 ± 2.16	61[53,74]	61.15 ± 1.98	60[52,69]	0.682	
12 weeks	62.46 ± 2.19	61[52,70]	61.82 ± 2.40	58[50,75]	0.844	
Whole sample Score change	0.103 ± 1.48	0[-7,6]	0.67 ± 1.50	0[-7,5]	0.789	0.695
ASD Score change	2 ± 2.23	0[-7.75,11]	2.21 ± 2.10	0[-3,7]	0.946	0.887
ADHD Score change	1.90 ± 1.87	0[-7,4]	-0.8 ± 9.52	0[-7,2.25]	0.702	0.461
<b>Executive functioning score</b>						
Baseline	67.41 ± 2.19	67[56,79]	66.74 ± 1.95	67[57,75]	0.821	
12 weeks	66.26 ± 2.03	65[59,75]	66.56 ± 2.12	67[56,75]	0.917	
Whole sample Score change	-1.15 ± 1.71	0[-8,7]	-0.18 ± 1.52	-1[-7,7]	0.672	0.657



ASD	Score change	-2.1±2.39	0[-11.5,6.25]	-1.47±2.05	-2[-8,7]	0.844	0.584
ADHD	Score change	-0.16±2.49	-1[-8,9]	1.05±2.26	0[-6.5,8.5]	0.721	0.961
<b>Defiance/Aggression score</b>							
	Baseline	58.36±2.25	54[46,68]	57.13±2.26	54[46,63]	0.436	
	12 weeks	54.26±2	51[45,59]	58.87±2.44	53[45,70]	0.210	
Whole sample	Score change	-4.10±2.23	0[-12,0]	1.74±1.86	0[-2,6]	0.048	0.076
ASD	Score change	-3.2±3.29	0[-6.5,0]	1.63±6.71	0[-2,5]	0.199	0.431
ADHD	Score change	-5.05±3.08	0[-17,0]	1.85±3.38	0[-2.5,9.75]	0.141	0.099
<b>Peer relations</b>							
	Baseline	72.85±2.76	71[56,90]	73.23±2.81	80[59,90]	0.951	
	12 weeks	74.90±2.78	83[58,90]	75.49±2.65	83[62,90]	0.917	
Whole sample	Score change	2.05±1.86	0[0,8]	2.26±1.86	0[0,8]	0.938	0.901
ASD	Score change	2.75±2.27	0[0,0]	0.90±1.89	0[0,2]	0.535	0.676
ADHD	Score change	1.32±3.04	0[-7,8]	3.55±3.18	0[0,8.75]	0.615	0.87
<b>SRS test †</b>							
<b>Social awareness score</b>							
	Baseline	65±2.39	62[57.5,73]	63.75±2.38	62[60,70]	0.864	
	12 weeks	63.65±2.69	65.5[51.75,73.75]	62.60±2.60	62[54,73]	0.818	
Whole sample	Score change	-1.35±1.63	0[-6.3,75]	-1.15±2.17	0[-7.8,25]	0.942	0.935
<b>Social cognition score</b>							

Baseline	71.55 ± 2.57	73 [66.5,78.25]	71.95 ± 2.57	73 [61.5,80.5]	0.764
12 weeks	68.65 ± 2.23	68 [63,77.5]	70.90 ± 2.16	73.5 [63.5,76.25]	0.684
Score change	-2.90 ± 1.26*	-3 [-7,0.75]	-1.05 ± 2.03	0 [-8,6.25]	0.445
<b>Social communication score</b>					
Baseline	70 ± 2.88	71.5 [59.25,80]	69.35 ± 2.67	69 [58.25,78.75]	0.990
12 weeks	67.05 ± 2.88	63.5 [56.25,81.5]	67.75 ± 2.79	67.5 [59,75]	0.871
Score change	-2.95 ± 1.93	0 [-9.75,4.5]	-1.6 ± 1.20	-2 [-5.75,3.75]	0.556
<b>Social motivation score</b>					
Baseline	68.90 ± 2.66	64 [60,78.75]	67.05 ± 2.47	64.5 [58,77]	0.754
12 weeks	64.50 ± 2.68	63 [56.50,70.75]	67.45 ± 2.88	68 [55,79.75]	0.533
Score change	-4.40 ± 1.44*	-2 [-7.5,0]	0.4 ± 2.16	0 [-5.75,7]	0.072
<b>Restricted interests and repetitive behaviors score</b>					
Baseline	74.90 ± 2.25	74.5 [68,82.25]	71.70 ± 2.60	70 [64,81.25]	0.425
12 weeks	70.70 ± 2.61	68.5 [62.5,82.25]	71.20 ± 2.82	73 [61,81]	0.957
Score change	-4.2 ± 1.37*	-4.5 [-9,0]	-0.50 ± 1.51	-0.5 [-6.5,6]	0.077
<b>Social communication and interaction</b>					
Baseline	71.85 ± 2.48	72.5 [66.25,79]	70.80 ± 2.48	68 [62,78.75]	0.767
12 weeks	68.75 ± 2.54	67 [60.25,79]	69.75 ± 2.52	72 [59.25,76]	0.871
Score change	-3.10 ± 1.40*	-3.5 [-7,0]	-1.05 ± 1.32	-1 [-6,3.75]	0.294

<b>Total score</b>	
Baseline	73.10 ± 2.45    74 [68,79,75]    72.10 ± 2.45    71 [63,81.5]    0.906
12 weeks	69.45 ± 2.50    68 [62,81.5]    70.75 ± 2.47    70 [60.5,77.75]    0.882
Score change	-3.65 ± 1.17*    -3 [-7.75,1]    -1.35 ± 1.54    -3 [-5.75,4]    0.242    0.165

Analyses conducted on an intention-to-treat-basis. Mean ± Standard Error. Median [Interquartile range]. † Only performed in children with ASD diagnosis. \* p<0.05 intra-group difference by paired t-test analysis or Wilcoxon signed-ranks test (non-normally distributed variables). Between groups analysis by t-test or Mann Whitney U (non-normally distributed variables). Inter-group difference analysis by t-test. ANCOVA was used for inter-group adjusted analysis by sex, age, pharmacological treatment, diagnosis, zBMI, and diet quality.

Table 3. Primary endpoints: scores of the CPT test by intervention group

	Placebo group		Probiotic group		P value	Adjusted P Value
	Mean ± SE	Median [IQR]	Mean ± SE	Median [IQR]		
<b>CPT test</b>						
<b>Detectability score</b>						
Baseline	57.26 ± 1.70	59[51,65]	56.86 ± 1.30	58[51,63.5]	0.863	
12 weeks	54.31 ± 1.79	55[46,64.5]	54.14 ± 1.56	54.5[47.5,61]	0.683	
Whole sample	2.94 ± 1.33*	-2[-5.5,2]	-2.72 ± 1.04*	-2[-7.75,0.75]	0.896	0.896
ASD	4.94 ± 1.97*	-4[-6.25,0.5]	-3.12 ± 1.57	-2.5[-9,0.5]	0.473	0.601
ADHD	-1.26 ± 1.77	0[-4,3]	2.37 ± 1.40	-1.5[-6.75,0.75]	0.627	0.741
<b>Omissions score</b>						
Baseline	62.63 ± 2.96	56[47,79]	60.64 ± 2.59	57[48.5,76]	0.928	
12 weeks	57.57 ± 2.46	52[46.25,70]	59.53 ± 2.61	54.5[46,70]	0.948	
Whole sample	-5.06 ± 2.54	-1[-9,2.5]	-1.11 ± 2.34	-1.5[-8,9.75]	0.257	0.266
ASD	-6.19 ± 3.53	-0.5[-4.25,2.25]	-0.71 ± 3.13	-2[-4.75,10]	0.252	0.343
ADHD	-4.11 ± 3.69	-1[-15,3]	-1.47 ± 3.52	-0.5[-10.5,7]	0.609	0.615

<b>Commissions score</b>						
Baseline	53.94 ± 1.68	54[47,61]	52.61 ± 1.46	53[46.5,57.5]	0.430	
12 weeks	50.37 ± 1.34	49.5[43,56.75]	48.78 ± 1.46	49[42,54.5]	0.503	
Whole sample	3.57 ± 1.29*	-4[-11,2.5]	-3.83 ± 1.08*	-3.5[-7.75,0]	0.877	0.973
ASD	5.44 ± 1.69*	-5.5[-	-6.06 ± 1.21*	-6[-8.75,-2]	0.765	0.776
		11.25,0.25]				
ADHD	-2 ± 1.88	0[-11,5]	-1.84 ± 1.63	-2[-5,2.75]	0.950	0.888
<b>Perseverations score</b>						
Baseline	58.40 ± 2.84	50[45,65]	57.67 ± 2.04	56[49,62]	0.480	
12 weeks	58.06 ± 2.48	54[46,66]	58.42 ± 2.34	54[46.75,65.75]	0.854	
Whole sample	-0.34 ± 3.15	0[-3,6.5]	0.75 ± 1.79	0[-6,6]	0.762	0.671
ASD	-2.88 ± 4.81	1.5[-1.5,7.75]	2 ± 1.81	3[-5,7.5]	0.354	0.338
ADHD	1.79 ± 4.21	0[-11,6]	-0.37 ± 13.07	-1.5[-6,3.75]	0.679	0.721
<b>Hit reaction time score</b>						
Baseline	55.31 ± 1.47	54[48,63]	57.67 ± 1.72	58[49.5,65]	0.300	
12 weeks	55.43 ± 1.61	54.5[49.25,62]	60.67 ± 2.25*	58.5[49.75,72]	0.152	
Whole sample	0.11 ± 1.11	0[-4,4]	3 ± 1.42	2.5[-0.75,6.75]	0.116	0.061
ASD	0.63 ± 1.30	1[-5.25,4.25]	3.12 ± 2.37	4[-2.75,6.75]	0.371	0.444
ADHD	-0.32 ± 1.76	-1[-3,4]	2.90 ± 1.73	1.5[0.8,25]	0.201	0.098

<b>Hit reaction time SD score</b>						
Baseline	61.91 ± 2.60	59[49,72]	60.58 ± 1.62	60[55,65]	0.679	
12 weeks	59.60 ± 2.51	56[49,70,25]	64.19 ± 2.32	61.5[52,70,25]	0.375	
Whole sample Score change	-2.31 ± 2.34	-3[-9.5,4.5]	3.61 ± 1.91	1.5[-4.75,8]	0.053	0.063
ASD Score change	-4.13 ± 3.67	-2[-7.25,2.25]	4.59 ± 2.84	-1.5[-4,13.5]	0.068	0.104
ADHD Score change	-0.79 ± 3.06	-3[-10,6]	2.74 ± 2.64	4.5[-5,8]	0.388	0.367
<b>Variability score</b>						
Baseline	58.76 ± 2.79	53[46,72]	58.69 ± 1.77	58[53,63]	0.880	
12 weeks	55.70 ± 2.13	51[45,65]	59.78 ± 1.84	57[50,68]	0.379	
Whole sample Score change	-3.06 ± 2.42	-1[-10,6]	1.09 ± 1.76	1[-3,5.5]	0.172	0.221
ASD Score change	-3 ± 3.85	1[-9.5,6.25]	1.06 ± 2.97	0.5[-6,3.75]	0.411	0.327
ADHD Score change	-3.11 ± 3.20	-3[-13,3]	1.13 ± 1.99	2[-1.5,7.5]	0.291	0.279
<b>Hit reaction time block change score</b>						
Baseline	51.57 ± 2.82	55[45,60]	55.15 ± 1.73	56[46,65]	0.252	
12 weeks	57.74 ± 2.44	54[46,61]	53.44 ± 1.92	51.5[48,61.75]	0.630	
Whole sample Score change	3.17 ± 3.10	1[-9.5,17.5]	-1.71 ± 2.25	-1.5[-8.75,7.75]	0.210	0.174
ASD Score change	-3.75 ± 3.50	-5[-14.5,1.75]	-2 ± 2.89	-0.5[-8.6,7.5]	0.703	0.720
ADHD Score change	9 ± 4.55	5[-6,26]	-1.44 ± 3.47	-4.5[-11,12.25]	0.079	0.050

**Hit reaction time inter-stimulus score**

Baseline	56.94 ± 2.76	58[43,68]	57.97 ± 1.89	58[48.5,63.5]	0.804		
12 weeks	55.29 ± 2.12	54[47,64]	62.19 ± 2.62	58[48,73.25]	0.099		
Whole sample	Score change	-1.49 ± 2.70	1[-11.5,9]	4.22 ± 2.77	2[-8,11.5]	0.145	0.094
ASD	Score change	-3.13 ± 4.93	1[-18.25,10]	4.94 ± 4.39	-1.5[-8.75,18]	0.230	0.235
ADHD	Score change	-0.11 ± 2.85	0[-7,10]	3.58 ± 3.60	2[-1.5,8.5]	0.427	0.453

Analyses conducted on an intention-to-treat-basis. Mean ± Standard Error. Median [Interquartile range]. \* p<0.05 intra-group difference by paired t-test analysis or Wilcoxon signed-ranks test (non-normally distributed variables). Between group analysis by t-test or Mann Whitney U (non-normally distributed variables). Inter-group difference analysis by t-test. ANCOVA was used for inter-group adjusted analysis by sex, age, pharmacological treatment, diagnosis, zBMI, and diet quality.

**Table 4. Primary endpoints: Percentage of improvers on the BRIEF, Conners and CPT tests by intervention in the whole sample and by age and diagnosis**

BRIEF	Intervention	Clinical evolution		
		Whole sample	ASD diagnosis	ADHD diagnosis
Behavioral regulation index score	Placebo	25.6(10)	20(4)	31.6(6)
	Probiotic	17.5(7)	15(3)	20(4)
Emotional regulation index score	Placebo	25.6(10)	25(5)	26.3(5)
	Probiotic	22.5(9)	20(4)	25(5)
Cognitive regulation index score	Placebo	21.6(8)	22.2(4)	21.1(4)
	Probiotic	20(8)	15(3)	25(5)
Global index of executive functioning score	Placebo	18.9(7)	16.7(3)	21.1(4)
	Probiotic	20(8)	10(2)	30(6)
<b>Conners</b>				
Inattention	Placebo	15.4(6)	10(2)	21.1(4)
	Probiotic	20.5(8)	21.1(4)	20(4)
Hyperactivity/ Impulsivity	Placebo	20.5(8)	25(5)	15.8(3)
	Probiotic	20.5(8)	15.8(3)	25(5)
Learning problems	Placebo	30.8(12)	35(7)	26.3(5)
	Probiotic	17.9(7)	5.3(1)	30(6)
Executive functioning	Placebo	25.6(10)	25(5)	26.3(5)
	Probiotic	25.6(10)	26.3(5)	25(5)
Defiance/Aggression	Placebo	28.2(11)	20(4)	36.8(7)
	Probiotic	12.8(5)	5.3(1)	20(4)
Peer relations	Placebo	12.8(5)	10(2)	15.8(3)
	Probiotic	5.1(2)	5.3(1)	5(1)
<b>CPT</b>				
Inattentiveness	Placebo	18.5(5)	25(3)	13.3(2)
	Probiotic	19.4(6)	20(3)	18.8(3)
Impulsivity	Placebo	22.2(2)	33.3(1)	5,3(1)
	Probiotic	66.7(6)	50(2)	20(4)
Sustained attention	Placebo	34.5(10)	25(3)	41.2(7)
	Probiotic	35.5(11)	33.3(5)	37.5(6)
Vigilance	Placebo	35.7(10)	41.7(5)	31.3(5)



	Probiotic	37(10)	28.6(4)	46.2(6)
<b>SRS test †</b>				
Social awareness score	Placebo		11.1(2)	
	Probiotic		42.1(8)*	
Social cognition score	Placebo		22.2(4)	
	Probiotic		22.1(4)	
Social communication score	Placebo		27.8(5)	
	Probiotic		21.1(4)	
Social motivation score	Placebo		38.9(7)	
	Probiotic		21.1(4)	
Restricted interests and repetitive behaviors score	Placebo		33.3(6)	
	Probiotic		21.1(4)	
Social communication and interaction	Placebo		33.3(6)	
	Probiotic		27.8(5)	
Total score	Placebo		27.8(5)	
	Probiotic		31.6(6)	

For clinical evolution analysis, Chi-square results expressed in percentage (n). † Only performed in children with ASD diagnosis. \*  $p \leq 0.05$ .

**Table 5. Secondary endpoints: CHIP and BRUNI test scores**

	Placebo group		Probiotic group		P value	Adjusted P Value	
	Mean ± SE	Median [IQR]	Mean ± SE	Median [IQR]			
<b>CHIP test</b>							
<b>Satisfaction score</b>							
Baseline	35.21 ± 16.74	36.08 [22.36,45.51]	35.42 ± 11.79	35.65 [27.07,42.93]	0.948		
12 weeks	37.82 ± 17.28	38.22 [25.79,48.09]	38.52 ± 12.34	40.36 [30.72,46.15]	0.835		
Whole sample	Score change	2.62 ± 9.29	0.43 [-3,7.72]	3.11 ± 12.44	0 [-6.22,9.86]	0.843	0.797
ASD	Score change	2.82 ± 1.54	3.86 [-1.73,7.72]	2.34 ± 2.61	0 [-6.22,9.86]	0.874	0.996
ADHD	Score change	2.40 ± 2.64	0 [-4.72,6.43]	3.92 ± 2.95	-0.21 [-6.32,10.5]	0.705	0.795
<b>Comfort score</b>							
Baseline	42.28 ± 11.70	44.28 [37.22,48.31]	41.22 ± 10.48	42.26 [33.07,49.69]	0.586		
12 weeks	47.53 ± 7.35	46.29 [43.27,52.34]	45.35 ± 10.67	47.30 [40.5,53.34]	0.509		
Whole sample	Score change	5.24 ± 11.71*	3.02 [-4.03,9.07]	4.13 ± 7.33*	2.02 [-1.28,8.06]	0.610	0.607
ASD	Score change	6.31 ± 2.73	3.15 [-3.3,12.03]	5.49 ± 1.80*	2.02 [-0.13,10.96]	0.803	0.706
ADHD	Score change	4.13 ± 2.60	3.02 [-4.03,8.06]	2.70 ± 1.37	1.64 [-1.83,5.92]	0.626	0.736
<b>Resilience score</b>							
Baseline	38.69 ± 15.78	38.33 [33.50,45.95]	36.25 ± 12.04	36.35 [29.26,43.13]	0.381		

12 weeks	40.63±14.38	39.18[31.99,47.69]	39.86±10.87	40.56[33.06,45.57]	0.870	
Whole sample	Score change	1.94±9.17	-0.24[-6.03,9.52]	3.61±8.77	1.19[-3.25,8.80]	0.410
ASD	Score change	3.16±2.06	0.83[-4.18,10.27]	2.49±1.72	0.08[-4.24,8.80]	0.802
ADHD	Score change	0.66±2.11	-0.24[-6.42,6.03]	4.78±2.16	2.3[-2.55,8.80]	0.182
<b>Risk avoidance score</b>						
Baseline		40.24±13.05	41.37[3078,51.24]	36.19±15.33	37.13[27.26,49.13]	0.207
12 weeks		41.87±14.83	43.48[38.54,51.24]	39.76±14.67	41.95[28.31,50.54]	0.524
Whole sample	Score change	1.63±10.61	0[-3.53,7.76]	3.57±10.62*	3.53[-3.88,10.58]	0.415
ASD	Score change	1.16±2.51	0.35[-1.41,8.82]	2.65±1.85	3.53[-1.76,6.35]	0.633
ADHD	Score change	2.12±2.33	0[-4.94,6.35]	4.54±2.83	3.17[-4.76,13.40]	0.517
<b>Achievement score</b>						
Baseline		33.70±12.52	34.81[23.21,41.87]	34.94±12.26	34.31[27.75,42.88]	0.654
12 weeks		35.95±12.69	38.34[25.73,45.90]	35.14±13.14	33.80[26.32,44.64]	0.782
Whole sample	Score change	2.25±12.61	2.02[-3.03,9.58]	0.20±8.67	-0.03[-4.20,4.03]	0.299
ASD	Score change	0.45±1.81	-1.09[-5.42,5.67]	-1.08±2.01	0[-4.29,5.04]	0.577
ADHD	Score change	4.15±2.18	2.52[-2.02,11.1]	1.55±1.80	-0.76[-4.37,3.53]	0.360
<b>BRUNI test</b>						
<b>Total score</b>						
Baseline		15.05±1.45	15[8,19]	15.15±1.74	15[5.5,21]	0.996
12 weeks		14.21±1.57	11[7,18]	15.71±1.80	14[7,21.5]	0.531

Whole sample	Score change	-0.85 ± 1.34	0[-5,3]	0.56 ± 1.21	0[-4.5,4]	0.436	0.420
ASD	Score change	-0.25 ± 2.10	0.5[-3.5,3.75]	-0.14 ± 1.69	0[-5,4]	0.968	0.519
ADHD	Score change	-1.47 ± 1.69	-2[-5,2]	1.3 ± 1.75	0.5[-3.5,5.75]	0.263	0.335

Analyses conducted on an intention-to-treat-basis. Mean ± Standard Error. Median [Interquartile range]. \* p<0.05 intra-group difference by paired t-test analysis or Wilcoxon signed ranks test (non-normally distributed variables). Between group analysis by t-test or Mann Whitney U (non-normally distributed variables). Inter-group difference analysis by t-test. ANCOVA was used for inter-group adjusted analysis by sex, age, pharmacological treatment, diagnosis, zBMI, and diet quality.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## 5. Discusión

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

El objetivo de la presente tesis era conocer el estado nutricional de niños y adolescentes con TDAH desde un punto de vista integral, teniendo en cuenta no sólo la alimentación y la nutrición si no también la antropometría. Asimismo, se pretendía explorar si una intervención nutricional con probióticos puede mejorar la sintomatología asociada a TDAH y TEA. Los hallazgos obtenidos sobre el estado nutricional de los niños con TDAH y TEA, así como los efectos observados en la sintomatología de ambas condiciones tras la intervención con probióticos, serán útiles para mejorar la calidad de vida tanto de los niños y adolescentes, como de sus familias.

## 5.1. Metodologías utilizadas

En todo estudio epidemiológico, es importante tener una imagen de las características de la población de estudio, para conocer el punto de partida. Este caso, nos centramos en la alimentación de los niños con TDAH y sus pares sin TDAH. Para ello, se compararon los gramajes y raciones de cada alimento que consumían los diferentes grupos de estudio con las guías dietéticas establecidas para esa misma edad en la población española, elaboradas por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2018). Esto permitió diferenciar el tipo de alimentación que realizaban los niños con TDAH y los niños de su mismo entorno sin estos trastornos del neurodesarrollo.

La recogida de la ingesta alimentaria se llevó a cabo mediante el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de alimentos (QFCA), en la versión de 41 ítems o



de 45, para niños de preescolar y primaria, respectivamente, ambas validadas en el mismo entorno poblacional de la muestra estudiada. La validación fue realizada por el propio grupo investigador y presentan buenas cualidades psicométricas (Esteban-Figuerola et al., 2020; Trinidad et al., 2008). Este cuestionario recoge la información de manera cualitativa, lo que permite comparar las raciones ingeridas con las guías dietéticas de la SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, 2018). En este cuestionario cualitativo, fácil de aplicar, se validó también una tabla de composición de alimentos adaptada a los ítems del cuestionario, pudiendo obtener información de energía y nutrientes aportados por el consumo de cada uno de los ítems. Esta tabla de composición consideró la frecuencia de consumo de los alimentos que contenía cada ítem, de forma que la valoración de energía y nutrientes se aproximó de forma válida y precisa a la ingesta valorada por el método de referencia.

Además del interés de conocer el consumo de los grupos de alimentos y la ingesta de energía y nutrientes consumidos por determinados grupos de población, existe un enfoque más integral sobre la forma de consumir diferentes alimentos de forma conjunta habitualmente. Efectivamente, los alimentos son matrices de nutrientes, compuestos bioactivos, fibras, etc., con conexiones entre sí que establecen sinergias a largo plazo. Estos hechos pueden pasar desapercibidos si evaluamos de manera individual el consumo de alimentos o la ingesta de los diferentes nutrientes. Analizar la alimentación como un todo ayuda a tener una imagen más general de los hábitos alimentarios útiles para el desarrollo de estrategias de promoción de una alimentación saludable, que

permite prevenir problemas de salud durante el desarrollo infantil y juvenil, así como de enfermedades crónicas futuras derivadas de una mala alimentación. Para obtener esta valoración global del consumo alimentario en nuestro estudio, primero se calculó el Índice de Calidad de la Dieta Española (ICDE). Sus resultados nos permiten tener una primera aproximación cualitativa de cómo es la alimentación de la población a estudiar. La evaluación de la calidad de la dieta en España comúnmente se realiza a través del Índice de Alimentación Saludable (IASE), el cual abarca 10 variables vinculadas a diversos grupos de alimentos. Este índice constituye un enfoque eficaz y económico para estimar la calidad de la alimentación en la sociedad española, utilizando datos secundarios obtenidos de encuestas nacionales de salud. El IASE ha sido validado específicamente para la población española y resulta beneficioso para orientar la formulación de políticas nutricionales en el país (Norte-Navarro & Ortiz-Moncada, 2011). A continuación, se utilizó el Análisis de Componentes Principales (ACP). Esta herramienta estadística es eficaz para evaluar patrones alimentarios ya que reduce la dimensionalidad de los datos identificando combinaciones complejas de alimentos consumidos con mayor frecuencia, generando así dichos patrones. Este análisis tiene en cuenta la variabilidad entre sujetos, mantiene la independencia de los datos y evita la multicolinealidad. Una vez identificados los patrones alimentarios, disponemos de una información del consumo alimentario de cada participante en solamente 2 o 3 patrones de consumo, lo cual facilita el análisis de su relación con otros factores sociodemográficos o de salud asociados a estos patrones (Newby & Tucker, 2004; Tucker, 2010).

Para el estudio antropométrico, una nutricionista entrenada y con acreditación de Nivel I de La Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantrometría (ISAK), tomó las medidas antropométricas a los participantes utilizando instrumentos estandarizados e ideados con ese fin y siguiendo los protocolos internacionales establecidos (Cashin & Oot, 2018). Se utilizó una cinta métrica A SECA® para medir las circunferencias de la cabeza, pecho, cintura, cadera, muslo medio y brazo medio superior en centímetros, redondeando al milímetro más cercano. Se utilizó un estadiómetro A SECA® preciso hasta 0.1 mm (PERILB-STND) para medir la altura (cm), y se utilizaron las básculas TANITA (BC 420SMA) para medir el peso (kg) y la composición corporal. Estos datos se obtuvieron mediante la técnica de impedancia bioeléctrica (BIA), que proporcionó la masa grasa (en kg y porcentaje), la masa magra (en kg y porcentaje), el agua corporal total, así como el metabolismo basal y la bioimpedancia. Las medidas recogidas permitieron tener una idea más generalizada del estado nutricional que si se hubiera valorado solo el Índice de Masa Corporal (IMC), ya que se obtuvieron mediciones concretas de zonas corporales más específicas que proporcionaron datos sobre su desarrollo. Una vez recogidas, los datos de antropometría y composición corporal, se estandarizaron a puntuaciones Z. Se usaron los archivos de sintaxis de SPSS del software Anthro y Anthro Plus proporcionados por la OMS, que utiliza como referencia los estándares de crecimiento infantil para niños menores de 5 años y para niños de 5 a 19 años (De Onis et al., 2007).

Para el estudio de intervención nutricional se utilizó un diseño aleatorizado a doble ciego que, en comparación con un diseño abierto, ofrece diversas ventajas. En primer lugar, al ocultar tanto a los participantes como a los investigadores quién estaba recibiendo el tratamiento activo y quién estaba en el grupo de placebo, se minimizan los sesgos potenciales derivados de las expectativas y conocimientos previos. Esto asegura una evaluación más objetiva de los resultados, ya que ni los participantes ni los investigadores están influenciados conscientemente por la asignación de tratamiento. Además, el diseño a doble ciego controla de manera más efectiva el efecto placebo al limitar la posibilidad de mejoras percibidas en los síntomas debido a creencias preconcebidas. La falta de conocimiento sobre la asignación de tratamiento contribuye a una evaluación más imparcial de los resultados, lo que es esencial para la credibilidad y validez interna del estudio. En última instancia, estos elementos combinados dan como resultado hallazgos más confiables y generalizables, mejorando la utilidad clínica de los resultados obtenidos en el ensayo.

## 5.2. Estado nutricional

A nivel de ingesta alimentaria, todos los participantes del estudio independientemente del diagnóstico, mostraron una baja puntuación en el SDQI indicando la necesidad de una mejora cualitativa en su alimentación. Aunque no hubo diferencias significativas en gramaje y porciones entre grupos de edad o diagnóstico, los participantes con TDAH presentaron hábitos

alimenticios menos saludables que aquellos en el grupo control. Se observó que la muestra seguía las recomendaciones de la SENC en algunos aspectos, pero excedía en el consumo de zumos, lácteos, carne roja, cereales azucarados y refrescos, mientras que no alcanzaba las raciones recomendadas de varios grupos de alimentos saludables. La literatura reciente apoya estos resultados, y aunque en su caso, las diferencias sí fueron significativas, también se observó una ingesta mayor a la recomendada de alimentos no saludables, con un mayor consumo de refrescos, dulces y comida rápida en aquellos participantes con TDAH, sobre todo adolescentes, respecto a los sujetos de control del estudio, así como una asociación negativa entre el consumo de frutas y verdura y el TDAH (Halt et al., 2023). Cabe decir que uno de ellos a diferencia de nuestra muestra, seguía una buena alimentación de base y que sólo los casos más severos mostraron esta asociación (Robinette et al., 2023). Los autores señalan que la falta de más resultados en esta línea, podría deberse a este hecho y a que en su muestra no hay una severidad sintomática muy extrema. Además, se ha asociado positivamente la severidad sintomática con la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y azúcares (Akin et al., 2022). En nuestra muestra también podría darse el hecho de que el efecto se haya visto diluido, debido a los diferentes grados de severidad entre nuestros participantes, ya que la población de estudio ha sido extraída de un gran estudio epidemiológico y de población clínica.

En cuanto al estudio de los patrones de alimentación, el ACP desveló que nuestra muestra seguía principalmente tres patrones diferenciados, uno

saludable, uno dulce y uno de tipo occidental. Nuestros hallazgos sugieren que existen diferencias significativas en los patrones alimentarios y el estado nutricional, entre los niños con TDAH y controles, así como, entre las diferentes presentaciones del TDAH. Observamos que los niños con TDAH presentaban una mayor adherencia a un patrón de tipo occidental que los niños del grupo control. Una revisión sistemática relativamente reciente (Del-Ponte, Quinte, et al., 2019), mostró resultados en consonancia. Aunque los ACP de los estudios que conforman su revisión revelaran más o menos número de patrones, todos ellos mostraron asociaciones positivas entre los patrones menos saludables y el TDAH. Cabe destacar que, tal y como se muestra en nuestro estudio, los patrones que contenían dulce no mostraron una asociación significativa con el trastorno (S. Yan et al., 2018; Zhou et al., 2016). En ese mismo trabajo, también realizaron un meta-análisis que muestra que un patrón dietético saludable confiere un efecto protector contra el TDAH y la hiperactividad, mientras que un patrón no saludable hace aumentar el riesgo de dichas condiciones. Estos resultados también pudieron verse en nuestro estudio cuanto se analizó esta asociación entre las diferentes presentaciones del TDAH. La mayoría de los trabajos comparan niños con TDAH y niños control, pero no tienen en cuenta sus presentaciones, es decir, si en su diagnóstico predomina la falta de atención (-I), o la hiperactividad e impulsividad (-HI), o si predominan las dos anteriores (-C). En nuestro procedimiento de análisis, dado que no se mostraron diferencias significativas en los *outcomes* a estudiar, la presentación hiperactivo-impulsiva y combinada se evaluaron conjuntamente con el fin de

ganar muestra y robustez. En este sentido, los niños con TDAH-I, mostraron el mayor porcentaje de adherencia al patrón dietético de tipo occidental y menor adherencia al patrón dietético saludable en comparación con el grupo control, antes y después de ajustar los análisis por los factores de ajuste que pueden influir en la relación (Aparicio et al., 2016; Darmon & Drewnowski, 2008; Mechler et al., 2022; Roigé-Castellví et al., 2020; Skrzypek et al., 2021). Inicialmente, estos resultados contradicen nuestra hipótesis original, ya que, dada la ausencia de control inhibitorio y los mayores desafíos en la autorregulación presentes en niños y adolescentes, esperábamos observar patrones menos saludables, específicamente el patrón dulce, en las presentaciones de TDAH-HI y TDAH-C. Esta hipótesis se basaba en la literatura previa que demuestra una relación entre el patrón dulce y el déficit de atención e hiperactividad, ya sea manifestados de manera conjunta o individual (Lee et al., 2020). En la misma línea y corroborando investigaciones previas (Azadbakht & Esmailzadeh, 2012; Schwartz et al., 2015; Yu et al., 2016), otro estudio señala que los alimentos y bebidas ricos en azúcares, energéticos y azucarados están vinculados con la sintomatología del TDAH (W. Yan et al., 2023).

Los efectos nocivos de los patrones no saludables de nuestro estudio, además de los obvios, como déficits nutricionales y mayor incidencia de SP y OB, recaen en el poder exacerbar la sintomatología propia del trastorno. En modelos animales se ha demostrado que las dietas ricas en grasas saturadas son perjudiciales a nivel cerebral ya que pueden comprometer el desarrollo de los circuitos dopaminérgicos y la síntesis de neuro factores, además de ser

precursores de procesos de inflamación algunos de estos hallazgos ya han sido corroborados por estudios en humanos (Morandini et al., 2022). Estos hechos subrayan todavía más la necesidad de una mejor educación nutricional en la infancia, así como en todos los ámbitos en los que estos niños y adolescentes se pueden desarrollar, como son los ámbitos escolar, familiar y sanitario.

Por otro lado, de acuerdo con lo esperado, en nuestro estudio y en consistencia con los otros resultados obtenidos, fueron los participantes del grupo control los que estaban más adheridos a un patrón saludable, tanto antes como después de ajustar los análisis. Aun así, toda la muestra de nuestro estudio necesitaba mejorar su alimentación. En nuestro país, son varios los estudios que muestran en sus resultados estas tendencias. Por un lado, un estudio mostró que la población infantil, llevaba a cabo un consumo excesivo de cereales y derivados, leche y productos lácteos, azúcares y dulces, y comidas preparadas, siendo incluso superior al de la población adulta y adulta mayor (Partearroyo et al., 2019). Por otro lado, el estudio de Vigilancia de la ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad en España (ALADINO) realizado en población escolar en el 2019 y con la finalidad “profundizar en el conocimiento científico del estado nutricional y el desarrollo de niños y niñas de 6 a 9 años”, reportó que existe una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad (23.3% y 17.3%, respectivamente) siendo esta última severa con un 4.2% de los casos (García-Solano et al., 2021). Este hecho refleja un problema que preocupa al sistema sanitario en el momento actual ya que implica que el 40.6% de la población de entre 6 y 9 años presenta un exceso de peso. La OMS ya ha



calificado a la obesidad como la epidemia del siglo XXI y estableció que “la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) ha aumentado de forma significativa, del 4% en 1975 a más del 18% en 2016” (WHO Regional Office for Europe, 2021). En este sentido, tras evaluar el estado antropométrico de los participantes del estudio EPINED, aunque los resultados de los análisis no fueron estadísticamente significativos, mostraron un porcentaje elevado tanto de SP como de OB en ambos grupos. En niños con TDAH, la prevalencia de SP y OB fue de 44.36% y 41.87% respectivamente, datos similares a los de sus compañeros del grupo control (51.44% y 36.03%). Dado que la edad es un factor determinante en este caso, la muestra se separó por grupo de edad. Este hecho enriquece la literatura en cuanto a la antropometría del TDAH y sus presentaciones en niños de edad preescolar, dado los pocos trabajos realizados en este ámbito en este rango de edad. Los preescolares con presentación TDAH-HI mostraron mayor altura que sus compañeros de control, así como una menor ratio cintura-altura, además, siguiendo con esta línea de resultados, fueron los que mostraron menor sobrepeso/obesidad y más casos de bajo peso, que los TDAH-C y los controles. Esta tendencia desapareció en el grupo de edad escolar, donde los valores para estas medidas fueron muy similares al resto de presentaciones y compañeros de control. Dado que el análisis de la alimentación mostró que los participantes con TDAH-I se alimentaban de manera menos saludable, se hipotetizó que esta presentación sería la que mayor porcentaje de participantes con sobrepeso y obesidad presentaría en el estudio antropométrico de la muestra, pero los

resultados no permitieron corroborar la hipótesis formulada. Aun así, esta fue la presentación que mostró los valores más elevados en algunos parámetros antropométricos, en comparación con los niños con TDAH-C, que fueron los participantes con mayor prevalencia de bajo peso con un 19,7% y menos SP/OB con un 38%, en contraste con los resultados de otros estudios previos (Yang et al., 2013).

Tras los análisis multivariantes, observamos que otras características como la edad prepuberal, el sexo y los problemas emocionales estaban relacionados con algunas medidas antropométricas. Este hecho que se puede explicar por el inicio de los cambios físicos y emocionales relacionados con la pubertad (Morales-Hidalgo et al., 2023). Aunque el porcentaje de varones fue más alto, en la presentación TDAH-I, la diferencia de los valores entre los dos sexos en el perímetro del pecho fue bastante contundente, lo que pudo decantar los resultados mostrando que las chicas en edad prepuberal con esa presentación exhiben un valor más alto de esta medida. Por otro lado, gran parte de la literatura que estudia la antropometría del TDAH nos muestra que el tratamiento farmacológico habitual para este tipo de trastorno puede afectar al desarrollo y crecimiento de los individuos, y que lo puede hacer de diferente manera si se inicia este tratamiento antes o después de la pubertad (Carucci et al., 2021; Deng et al., 2021; Yackobovitch-Gavan et al., 2021). Siendo conscientes de este fenómeno, exploramos el efecto de la interacción entre el tipo de presentación del TDAH y el tratamiento farmacológico. Los resultados mostraron que los participantes TDAH-I mostraban una menor altura que los

controles. Estos hallazgos se mostraron solo en los participantes del grupo de edad más elevado, los de educación primaria (10-12 años) ya que, en el grupo preescolar no hubo ningún sujeto con presentación inatenta, ni tampoco, por edad, ninguno sujeto a medicación. El tratamiento farmacológico en relación con el desarrollo y crecimiento físico se ha estudiado de manera amplia y los resultados son contradictorios. Mientras algunos autores afirman que la medicación interfiere en el crecimiento y desarrollo, otros establecen que no es un factor que influya en ello (Biederman et al., 2003, 2010; Harstad et al., 2014) y que los pacientes con TDAH están menos desarrollados o que lo hacen de manera más lenta debido al propio trastorno en sí (Hanć & Cieřlik, 2008). Un estudio reciente concluye que ambas opciones podrían ser motivo de la baja estatura de los adolescentes con TDAH, es decir que sea una característica intrínseca del propio trastorno o que sea debido a la farmacoterapia (Namimi-Halevi et al., 2023).

A nivel de severidad, solo se mostraron diferencias en el perímetro craneal y de cadera entre aquellos con un diagnóstico clínico y aquellos con un diagnóstico subclínico de la presentación TDAH-HI. El hecho de que la muestra haya sido extraída de un estudio epidemiológico permitió, como hemos visto, incluir diferentes grados de severidad, lo que da riqueza a la muestra y puede proporcionar información adicional. Este hecho puede minimizar algunos valores, ya que, aunque no haya diferencias estadísticamente significativas, se observan tendencias en el IMC y los porcentajes de SP y OB en esta presentación. Los clínicos, al igual que con los perímetros mencionados,

mostraron los valores más altos. Por otro lado, hay autores que defienden el grado de severidad no es determinante respecto las diferencias antropométricas (Jongpitakrat & Limsuwan, 2022; Pinhas-Hamiel et al., 2022; Zhang et al., 2022). Dado que la hiperactividad y la impulsividad son características que, por cambios evolutivos y maduración del individuo, suelen mitigarse o desaparecer, puede haber un cambio de diagnóstico en cuanto a presentación se refiere (Biederman et al., 2000; Ramelli et al., 2010). Con ello, es muy probable que aquellos que tenían un diagnóstico TDAH-HI evolucionen a ser TDAH-C a medida que vayan creciendo y madurando. Esto explicaría, que, en contra de lo esperado, fueran estos los que menor porcentaje de SP/OB presentaban, incluso que los controles. Además, fueron los que menos altura, peso, perímetro de cadera y muslo, así como IMC, su puntuación z, perímetro craneal y de brazo mostraron. Cabe destacar que, para la altura, el peso, el perímetro de cadera y muslo, ser mujer fue un factor determinante, mostrando valores más altos. La presentación combinada fue la que más participantes clínicos contenía lo que podría explicar que fuera la presentación con más individuos medicados, aunque los análisis no mostraron efecto alguno de la medicación. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, sí que se mostró una interacción del tratamiento farmacológico con la presentación inatenta, descubriendo que la medicación puede afectar en la altura, ya que los participantes que cumplían estos criterios mostraron una estatura menor. Las guías de práctica clínica (Alda Díez, 2018), recomiendan a los profesionales de la salud que supervisan casos de TDAH, en los que se ha prescrito medicación ya sea estimulante o no, monitorizar el crecimiento y las

medidas antropométricas de los pacientes y proponen hacer descansos vacacionales si se detectan problemas en el crecimiento y/o desarrollo, pudiendo mejorar el apetito, el peso y la talla, así como las dificultades para dormir que a veces se han descrito. En base a nuestros hallazgos, sería recomendable realizar este tipo de controles de manera más exhaustiva cuando estos fármacos se dan durante un tiempo prolongado. Además de los efectos descritos en relación con la medicación, se han propuesto otros mecanismos biológicos que podrían explicar las diferencias en el crecimiento de los niños con TDAH comparado con el de los niños sin tal condición. Así, se han investigado otros factores que podrían estar relacionados con desregulaciones hormonales, provocadas por afectaciones dadas por el propio TDAH, como los problemas para dormir o alteraciones en la secreción hormonal que se produce después del ejercicio físico, alterando la secreción de hormona del crecimiento (GH), que podrían estar interfiriendo en su crecimiento (Nemet et al., 2022; Shen et al., 2022; Sung et al., 2008). En este sentido se han descrito más alteraciones del sueño en niños y adolescentes con la presentación TDAH-C que en los diagnosticados de TDAH-I (Mayes et al., 2021; Zerón-Ruggerio et al., 2021).

### 5.3. Intervención nutricional

La ciencia está en constante “movimiento” para encontrar tratamientos que puedan ayudar a mejorar la sintomatología, ya no del TDAH, sino de cualquier otra patología, condición o trastorno. Respecto el TDAH, se han intentado

probar distintas maneras de disminuir, paliar o mejorar la sintomatología, aparentemente más amables y con menos efectos secundarios que los tratamientos farmacológicos antes mencionados. La afectación del apetito, crecimiento y sueño, son sólo algunos de los efectos adversos que pueden aparecer cuando se siguen este tipo de tratamientos. La mayoría de intervenciones, suelen ser nutricionales a través de la suplementación de ciertos nutrientes o maneras de alimentación que excluyen algunos componentes alimentarios, ya que se conoce que algunas funciones concretas de estas sustancias o nutrientes pueden tener cierto impacto en el sistema cognitivo. La bibliografía describe desde suplementaciones con ácidos grasos con ratios adecuadas de omega6:omega 3, vitamina D, hierro y zinc, hasta opciones alimentarias como dietas restrictivas. Todas ellas han mostrado resultados inconcluyentes, dado que a menudo puede haber otros factores que interfieran en esta suplementación, o por falta de consenso entre la metodología utilizada a la hora realizar ensayos clínicos.

Debido al auge del estudio del eje intestino-cerebro y su relación con la microbiota intestinal, podemos encontrar en la literatura estudios que utilizan cepas concretas de probióticos, alimentos prebióticos, o bien combinados llamados simbióticos que pretenden modular el microbioma intestinal para que este, a su vez, module la función cognitiva mediante la síntesis de ciertos neurotransmisores (Skott et al., 2020). En este sentido, a pesar de lo reciente de esta materia de estudio, encontramos bastantes ensayos clínicos realizados en pacientes con TEA (Adams et al., 2011; Grossi et al., 2016; He et al., 2023; Y.

W. Liu et al., 2019; Mensi et al., 2021; Parracho et al., 2010; Santocchi et al., 2016; Schmitt et al., 2023; Shaaban et al., 2017), pero menos con pacientes con TDAH (Checa-Ros et al., 2021; Kalenik et al., 2021; Kumperscak et al., 2020; Pinto et al., 2022; Sepehrmanesh et al., 2021; N. Wang et al., 2022), y todavía menos si se trata de estudios que tengan en cuenta los dos diagnósticos, ya sea de manera separada o presentando TDAH comórbido al TEA, que sería el diagnóstico principal (Pärty et al., 2015; Slykerman et al., 2018). Nuestro estudio PRONED contribuye a la investigación sobre la eficacia de los suplementos dietéticos, especialmente los probióticos, para mejorar la sintomatología en niños con TDAH y/o TEA. Los resultados indicaron una mejora discreta en la sintomatología hiperactiva-impulsiva según la evaluación conductual. La muestra, mayormente de clase socioeconómica alta y sin problemas severos, no incluyó niños con discapacidad intelectual, excepto dos participantes con TEA. El ensayo, realizado a doble ciego y controlado con placebo, se centró en un probiótico con *Lactiplantibacillus plantarum* y *Levilactobacillus brevis*, basado en investigaciones previas sobre la capacidad de estas cepas para producir GABA, cuya desregulación se ha vinculado con TEA y TDAH (Mishra et al., 2022; Port et al., 2017; Purkayastha et al., 2015; Puts et al., 2020). En contraste con otros estudios, según puntuaciones medias del SRS-2, el probiótico no afectó la sintomatología central del TEA (Y. W. Liu et al., 2019). Sin embargo, se observaron mejoras en la conciencia social en el grupo de participantes que recibieron el probiótico. Alineándose con hallazgos previos (Skott et al., 2020), la inatención, uno de los síntomas centrales del TDAH, no

se vio afectada, aun así, se observaron mejoras en las puntuaciones de detección y comisión del CPT. En cambio, en cuanto a la hiperactividad-impulsividad, sí se observaron efectos discernibles en ambos trastornos, especialmente en niños más pequeños (5-7 años), hecho consistente con la evolución del propio trastorno (Biederman et al., 2000; Ramelli et al., 2010), y con estudios previos de otros autores en los que se mostraron mejoras en estos síntomas (Prehn-Kristensen et al., 2018). También se mostraron mejoras cualitativas de esta característica en las pruebas CPT3 and K-CPT-2, llevados a cabo por los mismos participantes, lo que da sensibilidad y más robustez al propio resultado. El 83% de los participantes más jóvenes (5-7 años) tenía diagnosticada la presentación TDAH-C, lo que proporciona una alta ratio de hiperactividad en la muestra. Además, se evidenció una mejora en la subescala del confort, por lo que se pudo observar que el probiótico influyó positivamente en la calidad de vida, especialmente en niños con TEA, en los que las restricciones experimentadas en las actividades cotidianas tienden a ser más prominentes en comparación con los niños diagnosticados con TDAH. En cuanto a la sintomatología GI, se describieron cambios positivos en la consistencia de las heces en niños con TEA, grupo que mostró más problemas con un porcentaje mayor de constipación que los niños con TDAH, previo a la intervención.

Estos resultados resaltan el impacto diferencial del probiótico en síntomas específicos, destacando su potencial en el manejo de ciertos aspectos de la sintomatología asociada con TEA y/o TDAH.



Este tipo de intervenciones nutricionales son de gran interés para la salud pública ya que la suplementación con probióticos no produce efectos adversos graves en contraste con la medicación habitualmente utilizada para estos trastornos, ya sean de carácter estimulante o no.

#### 5.4. Fortalezas y limitaciones

Al utilizar datos de un extenso estudio epidemiológico, hemos contado con una considerable cantidad de participantes, incluyendo aquellos con diagnóstico de TDAH en diversos niveles de severidad, así como controles sin trastornos del neurodesarrollo. Esto hace que los resultados de nuestra muestra sean extrapolables y representativos de la población española, estableciendo una base sólida. Profesionales capacitados en psicología, psiquiatría y nutrición han aplicado métodos validados de cribado, diagnóstico y recopilación de datos, proporcionando robustez a nuestros resultados. Además, el estudio sobre probióticos minimiza el riesgo de sesgo de selección mediante un diseño aleatorio de doble ciego y un grupo de control con placebo, junto con medidas de resultado validadas de alta confiabilidad. Las pruebas conductuales y neurofisiológicas, basadas en informes de padres/tutores, añaden sensibilidad al utilizar datos auto informados.

A pesar de estas fortalezas, se evidencian ciertas limitaciones. En los estudios sobre el estado nutricional, incluso al extraer los datos de un estudio epidemiológico, el tamaño muestral limita la generalización de los resultados de

los análisis en relación con las presentaciones del TDAH. El estudio sobre TDAH y hábitos alimentarios podría verse afectado por un posible sesgo de informe en las ingestas dietéticas reportadas por observadores externos. Además, su diseño transversal restringe el análisis a asociaciones y no permite establecer causalidad. En cuanto a la antropometría, las limitaciones incluyen la falta de datos basales antes de la medicación y la información incompleta sobre hábitos de sueño y actividad física. Por otro lado, el estudio de probióticos reconoce limitaciones en su tamaño muestral relativamente reducido, lo que afecta el poder estadístico y la capacidad de realizar análisis de subgrupos significativos.

Estas limitaciones resaltan la necesidad de futuras investigaciones con cohortes más amplias y diversas, subrayando la importancia de considerar diversos factores en los estudios e intervenciones relacionadas con el TDAH.

## 5.5. Líneas de futuro

Como continuación de esta investigación, se propone explotar los datos obtenidos en el estudio EPINED 2 para transformar nuestro enfoque transversal en una perspectiva longitudinal. La reevaluación y la recopilación de datos nutricionales y antropométricos, realizadas cuatro años después de la evaluación inicial, nos brindarán la oportunidad de examinar la evolución de los participantes a lo largo del tiempo y, explorar posibles relaciones causales entre el TDAH y las características nutricionales. Con ello, se busca contribuir

significativamente al entendimiento de la interacción entre el TDAH y los factores nutricionales, para el desarrollo de intervenciones y estrategias preventivas más efectivas, promoviendo así, una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## **6. Conclusiones**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

Con estas conclusiones, se cierra el ciclo de una investigación en la que se han analizado de manera exhaustiva diversos aspectos relacionados con el estado nutricional de niños y adolescentes con TDAH.

- Los participantes con TDAH y sus compañeros de control sin trastornos del neurodesarrollo, presentan una baja calidad de la dieta. Ambos grupos realizan un consumo inferior a las recomendaciones dietéticas de frutas, verduras y farináceos, un consumo excesivo en carne roja, y sólo un consumo adecuado de lácteos, pescados y huevos.
- El estudio de patrones alimentarios muestra diferencias en los hábitos dietéticos entre los sujetos con TDAH y sus compañeros control. Específicamente, la presentación inatenta muestra una mayor adherencia al patrón dietético de tipo occidental, constituido principalmente por carnes, farináceos, refrescos, marisco, huevos, legumbres y verduras cocidas. En cambio, los participantes del grupo control mostraron mayor adherencia al patrón dietético saludable, formado por frutos secos, pescados, vegetales crudos, fruta fresca y aceite de oliva. Ambos grupos presentaron la misma adherencia al patrón dietético dulce, conformado por postres lácteos, cereales dulces de desayuno y bollería, fruta en almíbar y dulces.
- Los participantes preescolares con TDAH de presentación hiperactivo-impulsiva muestran una estatura más alta en comparación con sus compañeros de presentación combinada y con los del grupo control.

- Los participantes de primaria con TDAH combinado presentan, en relación a las otras presentaciones y al grupo control, una estatura más baja, menor peso y perímetros corporales más pequeños.
- Una intervención nutricional con probióticos podría atenuar los síntomas de hiperactividad/impulsividad en niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo.
- La edad parece un factor determinante para la efectividad de la intervención con probióticos, mostrando mejoras en hiperactividad/impulsividad en los participantes con TDAH más jóvenes (5 a 7 años) y una tendencia en el grupo con TEA.
- La intervención con probióticos en los niños con TEA podría conllevar mejoras en la consciencia social y en la subescala de confort de la calidad de vida.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

## **7. Referencias bibliográficas**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

- Aarts, E., Ederveen, T. H. A., Naaijen, J., Zwiers, M. P., Boekhorst, J., Timmerman, H. M., Smeekens, S. P., Netea, M. G., Buitelaar, J. K., Franke, B., Van Hijum, S. A. F. T., & Vasquez, A. A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*, *12*(9), e0183509. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0183509>
- Abbasi, K., Beigrezai, S., Ghiasvand, R., Pourmasoumi, M., & Mahaki, B. (2019). Dietary Patterns and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Iranian Children: A Case-Control Study. *Journal of the American College of Nutrition*, *38*(1), 76–83. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1473819>
- Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *19*(2), 164–174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778671/>
- Abel, M. H., Ystrom, E., Caspersen, I. H., Meltzer, H. M., Aase, H., Torheim, L. E., Askeland, R. B., Reichborn-Kjennerud, T., & Brantsæter, A. L. (2017). Maternal Iodine Intake and Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients*, *9*(11), 1239. <https://doi.org/10.3390/NU9111239>
- Achenbach TM, R. LA. (2001). *Child Behavior Checklist for ages 6-18*.
- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, *11*. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>
- Adler, L. A., Solanto, M., Escobar, R., Lipsius, S., & Upadhyaya, H. (2020). Executive Functioning Outcomes Over 6 Months of Atomoxetine for Adults With ADHD: Relationship to Maintenance of Response and Relapse Over the Subsequent 6 Months After Treatment. *Journal of*

*Attention Disorders*, 24(3), 363–372.

<https://doi.org/10.1177/1087054716664411>

- Adler, L. D., & Nierenberg, A. A. (2010). Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgraduate Medicine*, 122(1), 184–191. <https://doi.org/10.3810/PGM.2010.01.2112>
- Aguilar, F., Autrup, H., Barlow, S., Castle, L., Crebelli, R., Dekant, W., Engel, K.-H., Gontard, N., Gott, D., Grilli, S., Gürtler, R., Chr Larsen, J., Leclercq, C., Leblanc, J.-C., Xavier Malcata, F., Mennes, W., Rosaria Milana, M., Pratt, I., Rietjens, I., ... Toldrá, F. (2008). Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). *EFSA Journal*, 6(3), 660. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2008.660>
- Akin, S., Gultekin, F., Ekinci, O., Kanik, A., Ustundag, B., Tunali, B. D., Al-Bayati, M. B. A., & Yasozy, C. (2022). Processed meat products and snacks consumption in ADHD: A case-control study. *Northern Clinics of Istanbul*, 9(3), 266–274. <https://doi.org/10.14744/NCI.2021.64497>
- Alda Díez, J. Á. (2018). *Guía de práctica clínica sobre las intervenciones terapéuticas en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) – CPAGE*. <https://cpage.mpr.gob.es/producto/guia-de-practica-clinica-sobre-las-intervenciones-terapeuticas-en-el-trastorno-por-deficit-de-atencion-con-hiperactividad-tdah/>
- Amadi, C. N., Orish, C. N., Frazzoli, C., & Orisakwe, O. E. (2022). Dietary interventions for autism spectrum disorder: An updated systematic review of human studies. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 33(3), 228–242. <https://doi.org/10.22365/JPSYCH.2022.073>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR®)* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Anderson, P. J., de Miranda, D. M., Albuquerque, M. R., Indredavik, M. S., Evensen, K. A. I., Van Lieshout, R., Saigal, S., Taylor, H. G., Raikkonen, K., Kajantie, E., Marlow, N., Johnson, S., Woodward, L. J., Austin, N., Nosarti, C., Jaekel, J., Wolke, D., Cheong, J. L., Burnett, A., ... Doyle, L. W. (2021). Psychiatric disorders in individuals born very preterm / very low-birth weight: An individual participant data (IPD) meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 42. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2021.101216>
- Aparicio, E., Canals, J., Arija, V., De Henauw, S., & Michels, N. (2016). The role of emotion regulation in childhood obesity: Implications for prevention and treatment. *Nutrition Research Reviews*, 29(1), 17–29. <https://doi.org/10.1017/S0954422415000153>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Paslier, D. Le, Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Zeller, G. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174–180. <https://doi.org/10.1038/NATURE09944>
- Ayano, G., Demelash, S., Gizachew, Y., Tsegay, L., & Alati, R. (2023). The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*, 339, 860–866. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2023.07.071>
- Azadbakht, L., & Esmailzadeh, A. (2012). Dietary patterns and attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children. *Nutrition*, 28(3), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.05.018>
- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., McCarthy, M. M., Nemeroff, C. B., Reyes, T. M., Simerly, R. B., Susser,

- E. S., & Nestler, E. J. (2010). Early Life Programming and Neurodevelopmental Disorders. *Biological Psychiatry*, *68*(4), 314.  
<https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2010.05.028>
- Biederman, J., Faraone, S., Monuteaux, M., Plunkett, EA., Gifford, J., & Spencer, T. (2003). Growth Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revisited: Impact of Gender, Development, and Treatment. *Pediatrics*, *111*(5), 1010–1016.  
<https://doi.org/10.1542/PEDS.111.5.1010>
- Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(5), 816–818. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.157.5.816>
- Biederman, J., Spencer, T. J., Monuteaux, M. C., & Faraone, S. v. (2010). A Naturalistic 10-Year Prospective Study of Height and Weight in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Grown Up: Sex and Treatment Effects. *The Journal of Pediatrics*, *157*(4), 635-640.e1.  
<https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2010.04.025>
- Bloch, M. H., & Qawasmi, A. (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *50*(10), 991–1000. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2011.06.008>
- Blum, K., Chen, A. L. C., Braverman, E. R., Comings, D. E., Chen, T. J. H., Arcuri, V., Blum, S. H., Downs, B. W., Waite, R. L., Notaro, A., Lubar, J., Williams, L., Prihoda, T. J., Palomo, T., & Oscar-Berman, M. (2008). Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *4*(5).  
<https://doi.org/10.2147/ndt.s2627>
- Boaz, M., & Kaufman-Shriqui, V. (2022). Dietary influences in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: an evidence-based narrative review.

*Functional Food Science*, 2(12), 280–289.

<https://doi.org/10.31989/FFS.V2I12.992>

Boonchooduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2020). Possible links between gut–microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3391–3403.

<https://doi.org/10.1007/S00394-020-02383-1/FIGURES/2>

Borge, T. C., Biele, G., Papadopoulou, E., Andersen, L. F., Jacka, F., Eggesbø, M., Caspersen, I. H., Aase, H., Meltzer, H. M., & Brantsæter, A. L. (2021). The associations between maternal and child diet quality and child ADHD – findings from a large Norwegian pregnancy cohort study. *BMC Psychiatry*, 21(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03130-4>

Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F., & Giannotti, F. (1996). The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construct ion and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, 5(4), 251–261. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2869.1996.00251.X>

Canals Sans, J., Morales Hidalgo, P., Roigé Castellví, J., Voltas Moreso, N., & Hernández Martínez, C. (2021). Prevalence and Epidemiological Characteristics of ADHD in Pre-School and School Age Children in the Province of Tarragona, Spain. *Journal of Attention Disorders*, 25(13), 1818–1833. <https://doi.org/10.1177/1087054720938866>

Carucci, S., Balia, C., Gagliano, A., Lampis, A., Buitelaar, J. K., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Garas, P., Hollis, C., Inglis, S., Konrad, K., Kovshoff, H., Liddle, E. B., McCarthy, S., Nagy, P., Panei, P., Romaniello, R., Usala, T., Wong, I. C. K., … Zuddas, A. (2021). Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and*



*Biobehavioral Reviews*, 120, 509–525.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2020.09.031>

Cashin, K., & Oot, L. (2018). Guide to Anthropometry: A Practical Tool for Program Planners, Managers, and Implementers. In *Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA)/FHI 360*.

<https://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/FANTA-Anthropometry-Guide-May2018.pdf>

Catalá-López, F., Peiró, S., Ridao, M., Sanfélix-Gimeno, G., Gènova-Maleras, R., & Catalá, M. A. (2012). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*, 12.

<https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-168>

Cerrillo-Urbina, A. J., García-Hermoso, A., Martínez-Vizcaíno, V., Pardo-Guijarro, M. J., Ruiz-Hermosa, A., & Sánchez-López, M. (2018). Prevalence of probable Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms: Result from a Spanish sample of children. *BMC Pediatrics*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S12887-018-1083-1/TABLES/2>

Chang, Z., Ghirardi, L., Quinn, P. D., Asherson, P., D'Onofrio, B. M., & Larsson, H. (2019). Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biological Psychiatry*, 86(5), 335–343.

<https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2019.04.009>

Checa-Ros, A., Jeréz-Calero, A., Molina-Carballo, A., Campoy, C., & Muñoz-Hoyos, A. (2021). Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 249, 13(1), 249.

<https://doi.org/10.3390/NU13010249>

- Chen, S., Fan, M., Lee, B. K., Dalman, C., Karlsson, H., & Gardner, R. M. (2023). Rates of maternal weight gain over the course of pregnancy and offspring risk of neurodevelopmental disorders. *BMC Medicine*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02799-6>
- Chen, W., Feng, J., Jiang, S., Guo, J., Zhang, X. L., Zhang, X., Wang, C., Ma, Y., & Dong, Z. (2023). Mendelian randomization analyses identify bidirectional causal relationships of obesity with psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*, *339*, 807–814. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.044>
- Childress, A. C., Foehl, H. C., Newcorn, J. H., Faraone, S. V., Levinson, B., & Adjei, A. L. (2022). Long-Term Treatment With Extended-Release Methylphenidate Treatment in Children Aged 4 to <6. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *61*(1), 80–92. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2021.03.019>
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews. Microbiology*, *10*(11), 735–742. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO2876>
- Conners, C., Goyette, C., Southwick, D., Lees, J., & Andrulonis, P. (1976). Food additives and hyperkinesis: a controlled double-blind experiment. *Pediatrics*, *58*(2), 154–166.
- Conners, C. K. (1994a). *Conners Continuous Performance Test 3rd edition*.
- Conners, C. K. (1994b). *Conners' Kiddie Continuous Performance, 2nd edition*.
- Conners, C. K., Pitkanen, J., & Rzepa, S. R. (2011). Conners 3rd Edition (Conners 3; Conners 2008). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, 675–678. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_1534](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_1534)
- Conners, K. C. (2008). *Conners 3rd edition*. Multi-Health Systems.
- Constantino, J. N., & Gruber, C. P. (2012). *Social Responsiveness Scale, Second Edition (SRS-2)*. Western Psychological Services.

- Critchfield, J. W., Van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/161358>
- Cundari, M., Vestberg, S., Gustafsson, P., Gorcenco, S., & Rasmussen, A. (2023). Neurocognitive and cerebellar function in ADHD, autism and spinocerebellar ataxia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17, 1168666. <https://doi.org/10.3389/FNSYS.2023.1168666/BIBTEX>
- Darmon, N., & Drewnowski, A. (2008). Does social class predict diet quality? In *American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 87, Issue 5, pp. 1107–1117). Am J Clin Nutr. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1107>
- De Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 85(9), 660–667. <https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>
- Dehbokri, N., Noorazar, G., Ghaffari, A., Mehdizadeh, G., Sarbakhsh, P., & Ghaffary, S. (2019). Effect of vitamin D treatment in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *World Journal of Pediatrics : WJP*, 15(1), 78–84. <https://doi.org/10.1007/S12519-018-0209-8>
- Del-Ponte, B., Anselmi, L., Assunção, M. C. F., Tovo-Rodrigues, L., Munhoz, T. N., Matijasevich, A., Rohde, L. A., & Santos, I. S. (2019). Sugar consumption and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A birth cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 243, 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.051>
- Del-Ponte, B., Quinte, G. C., Cruz, S., Grellert, M., & Santos, I. S. (2019). Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 252, 160–173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.061>

- Demontis, D., Walters, G. B., Athanasiadis, G., Walters, R., Therrien, K., Nielsen, T. T., Farajzadeh, L., Voloudakis, G., Bendl, J., Zeng, B., Zhang, W., Grove, J., Als, T. D., Duan, J., Satterstrom, F. K., Bybjerg-Grauholm, J., Bækved-Hansen, M., Gudmundsson, O. O., Magnusson, S. H., ... Børghlum, A. D. (2022). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*, *55*(2), 198–208.  
<https://doi.org/10.1038/S41588-022-01285-8>
- Deng, L., Zhou, P., Zhu, L., Zhang, Y., Yang, T., Zhao, Q., Chen, J., Li, T., Cheng, Q., & Chen, L. (2021). Methylphenidate and atomoxetine treatment negatively affect physical growth indexes of school-age children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *208*.  
<https://doi.org/10.1016/J.PBB.2021.173225>
- Derbyshire, E. (2017). Do Omega-3/6 Fatty Acids Have a Therapeutic Role in Children and Young People with ADHD? *Journal of Lipids*, *2017*, 1–9.  
<https://doi.org/10.1155/2017/6285218>
- Dong, T., Hu, W., Zhou, X., Lin, H., Lan, L., Hang, B., Lv, W., Geng, Q., & Xia, Y. (2018). Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reproductive Toxicology*, *76*, 63–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.12.010>
- Doshi, J. A., Hodgkins, P., Kahle, J., Sikirica, V., Cangelosi, M. J., Setyawan, J., Erder, M. H., & Neumann, P. J. (2012). Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *51*(10), 990-1002.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2012.07.008>
- Dow, C., Galera, C., Charles, M. A., & Heude, B. (2023). Maternal pre-pregnancy BMI and offspring hyperactivity-inattention trajectories from 3 to 8 years in the EDEN birth cohort study. *European Child &*

*Adolescent Psychiatry*, 32(10). <https://doi.org/10.1007/S00787-022-02047-X>

East, P. L., Doom, J. R., Blanco, E., Burrows, R., Lozoff, B., & Gahagan, S. (2023). Iron Deficiency in Infancy and Sluggish Cognitive Tempo and ADHD Symptoms in Childhood and Adolescence. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 52(2), 259–270. <https://doi.org/10.1080/15374416.2021.1969653>

Erbescu, A., Papuc, S. M., Budisteanu, M., Arghir, A., & Neagu, M. (2022). Re-emerging concepts of immune dysregulation in autism spectrum disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2022.1006612>

Esteban-Figuerola, P., Jardí, C., Canals, J., & Arija, V. (2020). Validation of a short food frequency questionnaire in small children. *Nutricion Hospitalaria*, 37(1), 101–113. <https://doi.org/10.20960/nh.02670>

Estrada, M. D., Rajmil, L., Serra-Sutton, V., Tebé, C., Alonso, J., Herdman, M., Riley, A. W., Forrest, C. B., & Starfield, B. (2010). Reliability and validity of the Spanish version of the Child Health and Illness Profile (CHIP) Child-Edition, Parent Report Form (CHIP-CE/PRF). *Health and Quality of Life Outcomes*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-78/TABLES/6>

Etemadi-Aleagha, A., & Akhgari, M. (2022). Psychotropic drug abuse in pregnancy and its impact on child neurodevelopment: A review. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 11(1), 1–13. <https://doi.org/10.5409/WJCP.V11.I1.1>

Faraone, S. V., Biederman, J., Mennin, D., Gershon, J., & Tsuang, M. T. (1996). A Prospective Four-Year Follow-up Study of Children at Risk for ADHD: Psychiatric, Neuropsychological, and Psychosocial Outcome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*,

35(11), 1449–1459. <https://doi.org/10.1097/00004583-199611000-00013>

Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine, 36*(2), 159–165.  
<https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>

Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry, 24*(4), 562–575.  
<https://doi.org/10.1038/S41380-018-0070-0>

Farsad-Naeimi, A., Asjodi, F., Omidian, M., Askari, M., Nouri, M., Pizarro, A. B., & Daneshzad, E. (2020). Sugar consumption, sugar sweetened beverages and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. In *Complementary Therapies in Medicine* (Vol. 53, p. 102512). Churchill Livingstone.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102512>

Feingold, B. (1975). *Why your child is hyperactive*. Random House, Inc., 201 E.

Ferranti, E. P., Dunbar, S. B., Dunlop, A. L., & Corwin, E. J. (2014). 20 things you didn't know about the human gut microbiome. *The Journal of Cardiovascular Nursing, 29*(6), 479–481.  
<https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000166>

Franz, A. P., Bolat, G. U., Bolat, H., Matijasevich, A., Santos, I. S., Silveira, R. C., Procianoy, R. S., Rohde, L. A., & Moreira-Maia, C. R. (2018). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics, 141*(1).  
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2017-1645>

Gan, J., Galer, P., Ma, D., Chen, C., & Xiong, T. (2019). The Effect of Vitamin D Supplementation on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(9), 670–687. <https://doi.org/10.1089/CAP.2019.0059>

- García-Solano, M., Gutiérrez-González, E., López-Sobaler, A. M., Ruiz-álvarez, M., Bermejo López, L. M., Aparicio, A., García-López, M. A., Yusta-Boyo, M. J., Robledo de Dios, T., Villar Villalba, C., & Dal Re Saavedra, M. Á. (2021). [Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study]. *Nutricion Hospitalaria*, 38(5), 943–953. <https://doi.org/10.20960/NH.03618>
- Garrison-Desany, H. M., Hong, X., Maher, B. S., Beaty, T. H., Wang, G., Pearson, C., Liang, L., Wang, X., & Ladd-Acosta, C. (2022). Individual and Combined Association Between Prenatal Polysubstance Exposure and Childhood Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Network Open*, 5(3). <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.1957>
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2015). *Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition*. PAR, Psychological Assessment Resources.
- Gkougka, D., Mitropoulos, K., Tzanakaki, G., Panagouli, E., Psaltopoulou, T., Thomaidis, L., Tsolia, M., Sergentanis, T. N., & Tsitsika, A. (2022). Gut microbiome and attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Pediatric Research*, 92(6), 1507–1519. <https://doi.org/10.1038/S41390-022-02027-6>
- Granero, R., Pardo-Garrido, A., Carpio-Toro, I. L., Ramírez-Coronel, A. A., Martínez-Suárez, P. C., & Reivan-Ortiz, G. G. (2021). The role of iron and zinc in the treatment of adhd among children and adolescents: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, 13(11), 4059. <https://doi.org/10.3390/nu13114059>
- Grossi, E., Melli, S., Dunca, D., & Terruzzi, V. (2016). Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-

- term treatment with probiotics. *SAGE Open Medical Case Reports*, *4*, 2050313X1666623. <https://doi.org/10.1177/2050313X16666231>
- Gültekin, F., Koç, S., Ekinci, Ö., Kanik, A., & Üstündağ, B. (2023). Is There any Connection between ADHD and the Additives in Sweetened Beverages? *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, *16*(3), 223–232. <https://doi.org/10.3233/MNM-230034>
- Guo, D., Ju, R., Zhou, Q., Mao, J., Tao, H., Jing, H., Zhu, C., & Dai, J. (2020). Association of maternal diabetes with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in offspring: A meta-analysis and review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *165*. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108269>
- Gustafsson, H. C., Sullivan, E. L., Battison, E. A. J., Holton, K. F., Graham, A. M., Karalunas, S. L., Fair, D. A., Loftis, J. M., & Nigg, J. T. (2020). Evaluation of maternal inflammation as a marker of future offspring ADHD symptoms: A prospective investigation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *89*, 350–356. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2020.07.019>
- Gustavson, K., Ystrom, E., Stoltenberg, C., Susser, E., Suren, P., Magnus, P., Knudsen, G. P., Smith, G. D., Langle, K., Rutter, M., Aase, H., & Reichborn-Kjennerud, T. (2017). Smoking in pregnancy and child ADHD. *Pediatrics*, *139*(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2509>
- Halt, A. H., Hirvonen, T. T., Koskela, J., Kerkelä, M., & Hurtig, T. (2023). Attention-deficit/hyperactivity disorder is not associated with overweight in adolescence but is related to unhealthy eating behavior and limited physical activity. *Nordic Journal of Psychiatry*, *77*(6), 591–599. <https://doi.org/10.1080/08039488.2023.2198504>
- Han, J. Y., Kwon, H. J., Ha, M., Paik, K. C., Lim, M. H., Gyu Lee, S., Yoo, S. J., & Kim, E. J. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Research*, *225*(1–2), 164–168. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2014.11.009>



- Hanć, T., & Cieřlik, J. (2008). Growth in Stimulant-naive Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using Cross-sectional and Longitudinal Approaches. *Pediatrics*, *121*(4), e967–e974.  
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2007-1532>
- Harley, J., Ray, R., Tomasi, L., Eichman, P., Matthews, C., Chun, R., Cleeland, C., & Traisman, E. (1978). Hyperkinesis and food additives: testing the Feingold hypothesis. *Pediatrics*, *61*(6), 818–828.
- Harstad, E. B., Weaver, A. L., Katusic, S. K., Colligan, R. C., Kumar, S., Chan, E., Voigt, R. G., & Barbaresi, W. J. (2014). ADHD, stimulant treatment, and growth: A longitudinal study. *Pediatrics*, *134*(4), e935–e944.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-0428>
- He, X., Liu, W., Tang, F., Chen, X., & Song, G. (2023). Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*, *15*(6), 1415.  
<https://doi.org/10.3390/nu15061415>
- Hemamy, M., Pahlavani, N., Amanollahi, A., Islam, S. M. S., McVicar, J., Askari, G., & Malekahmadi, M. (2021). The effect of vitamin D and magnesium supplementation on the mental health status of attention-deficit hyperactive children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/S12887-021-02631-1>
- Ho, L. K. H., Tong, V. J. W., Syn, N., Nagarajan, N., Tham, E. H., Tay, S. K., Shorey, S., Tambyah, P. A., & Law, E. C. N. (2020). Gut microbiota changes in children with autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathogens*, *12*(1). <https://doi.org/10.1186/S13099-020-0346-1>
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P. de, Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-

- sectional mega-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 4(4), 310–319.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1).  
<https://doi.org/10.1038/S41392-022-00974-4>
- Hou, Y. wei, Xiong, P., Gu, X., Huang, X., Wang, M., & Wu, J. (2018). Association of Serotonin Receptors with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Medical Science*, 38(3), 538–551. <https://doi.org/10.1007/S11596-018-1912-3>
- Howard, A. L., Robinson, M., Smith, G. J., Ambrosini, G. L., Piek, J. P., & Oddy, W. H. (2011). ADHD is associated with a “Western” dietary pattern in adolescents. *Journal of Attention Disorders*, 15(5), 403–411.  
<https://doi.org/10.1177/1087054710365990>
- Huang, A., Wu, K., Cai, Z., Lin, Y., Zhang, X., & Huang, Y. (2021). Association between postnatal second-hand smoke exposure and ADHD in children: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(2), 1370–1380.  
<https://doi.org/10.1007/S11356-020-11269-Y>
- Huberts-Bosch, A., Bierens, M., Ly, V., van der Velde, J., de Boer, H., van Beek, G., Appelman, D., Visser, S., Bos, L. H. P., Reijmers, L., van der Meer, J., Kamphuis, N., Draaisma, J. M. T., Donders, R., van de Loo-Neus, G. H. H., Hoekstra, P. J., Bottelier, M., Arias-Vasquez, A., Klip, H., ... Rommelse, N. N. (2023). Short-term effects of an elimination diet and healthy diet in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized-controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*.  
<https://doi.org/10.1007/S00787-023-02256-Y>
- Iglesias-Vázquez, L., Hernández-Martínez, C., Voltas, N., Canals, J., Coronel, P., Gimeno, M., & Arija, V. (2022). Adapting prenatal iron supplementation to maternal needs results in optimal child

- neurodevelopment: a follow-up of the ECLIPSES Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12884-022-05033-Y>
- Iglesias-vázquez, L., Riba, G. V. G., Arija, V., & Canals, J. (2020). Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/NU12030792>
- Imai, J., & Katagiri, H. (2022). Regulation of systemic metabolism by the autonomic nervous system consisting of afferent and efferent innervation. *International Immunology*, 34(2), 67–79. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXAB023>
- Ivanov, I., Murrough, J. W., Bansal, R., Hao, X., & Peterson, B. S. (2013). Cerebellar Morphology and the Effects of Stimulant Medications in Youths with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014 39:3, 39(3), 718–726. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.257>
- Jongpitakrat, K., & Limsuwan, N. (2022). Prevalences of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: The Comparison of ADHD and Other Clinical Samples: <https://doi.org/10.1177/10870547221081106>. <https://doi.org/10.1177/10870547221081106>
- Jung, T. H., Hwang, H. J., & Han, K. S. (2022). Correlation of attention deficit hyperactivity disorder with gut microbiota according to the dietary intake of Korean elementary school students. *PloS One*, 17(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0275520>
- Kalenik, A., Kardaś, K., Rahnama, A., Sirojć, K., & Wolańczyk, T. (2021). Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: A review of current knowledge. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 110. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2021.110277>
- Kang, D. W., Ilhan, Z. E., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Howsmon, D. P., Shaffer, M., Lozupone, C. A., Hahn, J., Adams, J. B., & Krajmalnik-Brown, R.

- (2018). Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*, *49*, 121–131.  
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007>
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N., J, K., B, B., D, B., U, R., C, F., P, M., D, W., N, R., Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., ··· Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*(7), 980–988. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>
- Kaur, S., Morales-Hidalgo, P., Arija, V., & Canals, J. (2023). Prenatal Exposure to Air Pollutants and Attentional Deficit Hyperactivity Disorder Development in Children: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *20*(8).  
<https://doi.org/10.3390/IJERPH20085443>
- Kennedy, D. O. (2016). B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*, *8*(2), 68.  
<https://doi.org/10.3390/NU8020068>
- Khanna, H. N., Roy, S., Shaikh, A., & Bandi, V. (2022). Emerging Role and Place of Probiotics in the Management of Pediatric Neurodevelopmental Disorders. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, *12*(2), 102.  
<https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10018-1384>
- Kian, N., Samieefar, N., & Rezaei, N. (2022). Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children. *World Journal of Pediatrics: WJP*, *18*(5), 308–319. <https://doi.org/10.1007/S12519-022-00524-6>
- Kim, J. H., Kim, J. Y., Lee, J., Jeong, G. H., Lee, E., Lee, S., Lee, K. H., Kronbichler, A., Stubbs, B., Solmi, M., Koyanagi, A., Hong, S. H., Dragioti, E., Jacob, L., Brunoni, A. R., Carvalho, A. F., Radua, J., Thompson, T., Smith, L., ··· Fusar-Poli, P. (2020). Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an

- umbrella review. *The Lancet. Psychiatry*, 7(11), 955–970.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30312-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30312-6)
- Königs, A., & Kiliaan, A. J. (2016). Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1869. <https://doi.org/10.2147/NDT.S68652>
- Kortenienmi, J., Karlsson, L., & Aatsinki, A. (2023). Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 148(3), 242–254. <https://doi.org/10.1111/ACPS.13587>
- Kowalski KC, Crocker PR, & Donen RM. (2004). *The physical activity questionnaire for older children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) manual*. (Vol. 87, Issue 1, pp. 1–38). College of Kinesiology, University of Saskatchewan .
- Kruesi, M. J. P., Rapoport, J. L., Cummings, E. M., Berg, C. J., Ismond, D. R., Flament, M., Yarrow, M., & Zahn-Waxler, C. (1987). Effects of sugar and aspartame on aggression and activity in children. *The American Journal of Psychiatry*, 144(11), 1487–1490.  
<https://doi.org/10.1176/AJP.144.11.1487>
- Kumperscak, H. G., Gricar, A., Ülen, I., & Micetic-Turk, D. (2020). A Pilot Randomized Control Trial With the Probiotic Strain Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) in ADHD: Children and Adolescents Report Better Health-Related Quality of Life. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.00181>
- Landaas, E. T., Aarsland, T. I. M., Ulvik, A., Halmøy, A., Ueland, P. M., & Haavik, J. (2016). Vitamin levels in adults with ADHD. *BJPsych Open*, 2(6), 377–384. <https://doi.org/10.1192/BJPO.BP.116.003491>
- Lange, K. W., Lange, K. M., Nakamura, Y., & Reissmann, A. (2023). Nutrition in the Management of ADHD: A Review of Recent Research. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 383–394. <https://doi.org/10.1007/S13668-023-00487-8/METRICS>

- Lee, K. S., Choi, Y. J., Lim, Y. H., Lee, J. Y., Shin, M. K., Kim, B. N., Shin, C. H., Lee, Y. A., Kim, J. I., & Hong, Y. C. (2020). Dietary patterns are associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms among preschoolers in South Korea: a prospective cohort study. *Nutritional Neuroscience*, 1–9.  
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1786789>
- Levie, D., Bath, S. C., Guxens, M., Korevaar, T. I. M., Dineva, M., Fano, E., Ibarluzea, J. M., Llop, S., Murcia, M., Rayman, M. P., Sunyer, J., Peeters, R. P., & Tiemeier, H. (2020). Maternal Iodine Status During Pregnancy Is Not Consistently Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder or Autistic Traits in Children. *The Journal of Nutrition*, 150(6), 1516–1528. <https://doi.org/10.1093/JN/NXAA051>
- Li, M., Francis, E., Hinkle, S. N., Ajarapu, A. S., & Zhang, C. (2019). Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(7).  
<https://doi.org/10.3390/NU11071628>
- Ligezka, A. N., Sonmez, A. I., Corral-Frias, M. P., Golebiowski, R., Lynch, B., Croarkin, P. E., & Romanowicz, M. (2021). A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 108.  
<https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2020.110187>
- Lin, L. Z., Xu, S. L., Wu, Q. Z., Zhou, Y., Ma, H. M., Chen, D. H., Chen, G. B., Yu, H. Y., Yang, B. Y., Zeng, X. W., Hu, L. W., & Dong, G. H. (2021). Association of Prenatal, Early Postnatal, or Current Exposure to Secondhand Smoke With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Network Open*, 4(5).  
<https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.10931>
- Liu, H. Y., Liu, S. M., & Zhang, Y. Z. (2020). Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation.

- Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 27(4), 963–976.  
<https://doi.org/10.1007/S43032-020-00161-2>
- Liu, J., He, Y., Shen, Y., Zhou, Y., Meng, T., Xiao, B., Cui, X., Fang, Y., Lu, J., Xiang, Y. T., & Luo, X. (2021). Association of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder With Events Occurring During Pregnancy and Perinatal Period. *Frontiers in Psychology*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.707500>
- Liu, Y. W., Liong, M. T., Chung, Y. C. E., Huang, H. Y., Peng, W. S., Cheng, Y. F., Lin, Y. S., Wu, Y. Y., & Tsai, Y. C. (2019). Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 820, 11(4), 820.  
<https://doi.org/10.3390/NU11040820>
- López-Vicente, M., Ribas Fitó, N., Vilor-Tejedor, N., Garcia-Esteban, R., Fernández-Barrés, S., Dadvand, P., Murcia, M., Rebagliato, M., Ibarluzea, J., Lertxundi, A., Fernández-Somoano, A., Tardón, A., López-Sabater, M. C., Romaguera, D., Vrijheid, M., Sunyer, J., & Julvez, J. (2019). Prenatal Omega-6:Omega-3 Ratio and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Symptoms. *Journal of Pediatrics*, 209, 204-211.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.022>
- Lynch, J. B., & Hsiao, E. Y. (2023). Toward understanding links between the microbiome and neurotransmitters. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1524(1), 10–16. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14993>
- Ma, L., Yan, Y., Webb, R. J., Li, Y., Mehrabani, S., Xin, B., Sun, X., Wang, Y., & Mazidi, M. (2023). Psychological Stress and Gut Microbiota Composition: A Systematic Review of Human Studies. *Neuropsychobiology*, 82(5), 1–16. <https://doi.org/10.1159/000533131>
- Maldonado Belmonte, M. J., Fournier del Castillo, C., Martínez Arias, R., González Marqués, J., Espejo-Saavedra Roca, J. M., & Santamaría, P. (n.d.). *BRIEF®-2. Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva-2*.

- Manchola-Gonzalez, J., Bagur-Calafat, C., & Girabent-Farrés, M. (2017).  
Fiabilidad de la versión española del Cuestionario de actividad física  
PAQ-C / Reliability of the Spanish Version of Questionnaire of Physical  
Activity PAQ-C. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de La  
Actividad Física y Del Deporte*, *17*(65), 139–152.  
<https://doi.org/10.15366/RIMCAFD2017.65.010>
- Martinat, M., Rossitto, M., Di Miceli, M., & Layé, S. (2021). Perinatal Dietary  
Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in  
Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*, *13*(4).  
<https://doi.org/10.3390/NU13041185>
- Mateo-Orcajada, A., González-Gálvez, N., Abenza-Cano, L., & Vaquero-  
Cristóbal, R. (2022). Differences in Physical Fitness and Body  
Composition Between Active and Sedentary Adolescents: A Systematic  
Review and Meta-Analysis. *Journal of Youth and Adolescence*, *51*(2),  
177–192. <https://doi.org/10.1007/s10964-021-01552-7>
- Mayes, S. D., Puzino, K., DiGiovanni, C., & Calhoun, S. L. (2021). Cross-  
Sectional Age Analysis of Sleep Problems in 2 to 17 Year Olds with  
ADHD Combined, ADHD Inattentive, or Autism. *Journal of Clinical  
Psychology in Medical Settings*, 1–10. <https://doi.org/10.1007/S10880-021-09799-9/FIGURES/1>
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K.,  
Kitchin, E., Lok, K., Porteous, L., Prince, E., Sonuga-Barke, E., Warner,  
J. O., & Stevenson, J. (2007). Food additives and hyperactive behaviour  
in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised,  
double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*, *370*(9598), 1560–1567.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61306-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61306-3)
- Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., & Häge, A. (2022). Evidence-  
based pharmacological treatment options for ADHD in children and  
adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*, *230*, 107940.  
<https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2021.107940>



- Mehra, A., Arora, G., Sahni, G., Kaur, M., Singh, H., Singh, B., & Kaur, S. (2022). Gut microbiota and Autism Spectrum Disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *13*(2), 135–149. <https://doi.org/10.1016/J.JTCME.2022.03.001>
- Mensi, M. M., Rogantini, C., Marchesi, M., Borgatti, R., & Chiappedi, M. (2021). Lactobacillus plantarum PS128 and Other Probiotics in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Real-World Experience. *Nutrients* *2021*, Vol. *13*, Page *2036*, *13*(6), 2036. <https://doi.org/10.3390/NU13062036>
- Mercurio, L. Y., Amanullah, S., Gill, N., & Gjelsvik, A. (2021). Children With ADHD Engage in Less Physical Activity. *Journal of Attention Disorders*, *25*(8), 1187–1195. <https://doi.org/10.1177/1087054719887789>
- Mirhosseini, H., Maayeshi, N., Hooshmandi, H., Moradkhani, S., & Hosseinzadeh, M. (2023). The effect of vitamin D supplementation on the brain mapping and behavioral performance of children with ADHD: a double-blinded randomized controlled trials. *Nutritional Neuroscience*. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2023.2233752>
- Mishra, A., Prabha, P. K., Singla, R., Kaur, G., Sharma, A. R., Joshi, R., Suroy, B., & Medhi, B. (2022). Epigenetic Interface of Autism Spectrum Disorders (ASDs): Implications of Chromosome 15q11-q13 Segment. *ACS Chemical Neuroscience*, *13*(12), 1684–1696. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.2C00060>
- Moghaddam, B., & Abbas, A. I. (2022). Depression and Prefrontal Cortex: All Roads Lead to Dopamine. *Biological Psychiatry*, *91*(9), 773–774. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2022.02.015>
- Morales-Hidalgo, P., Hernández-Martínez, C., Vera, M., Voltas, N., & Canals, J. (2017). Psychometric properties of the Conners-3 and Conners Early Childhood Indexes in a Spanish school population. *International Journal*

*of Clinical and Health Psychology*, 17(1), 85–96.

<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2016.07.003>

Morales-Hidalgo, P., Voltas-Moreso, N., Hernández-Martínez, C., & Canals-Sans, J. (2023). Emotional problems in preschool and school-aged children with neurodevelopmental disorders in Spain: EPINED epidemiological project. *Research in Developmental Disabilities*, 135, 104454. <https://doi.org/10.1016/J.RIDD.2023.104454>

Morandini, H. A. E., Watson, P., Stewart, R. M., Wong, J. W. Y., Rao, P., & Zepf, F. D. (2022). Implication of saturated fats in the aetiology of childhood attention deficit/hyperactivity disorder - A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN*, 52, 78–85.

<https://doi.org/10.1016/J.CLNESP.2022.10.004>

Murray, A. L., Hall, H. A., Speyer, L. G., Carter, L., Mirman, D., Caye, A., & Rohde, L. (2021). Developmental trajectories of ADHD symptoms in a large population-representative longitudinal study. *Psychological Medicine*, 52(15), 3590–3596.

<https://doi.org/10.1017/S0033291721000349>

Namimi-Halevi, C., Dor, C., Dichtiar, R., Bromberg, M., & Sinai, T. (2023). Attention-deficit hyperactivity disorder is associated with relatively short stature among adolescents. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 112(4), 779–786. <https://doi.org/10.1111/APA.16668>

Nemet, D., Ben-Zaken, S., Eliakim, R. A., & Eliakim, A. (2022). Reduced exercise-induced growth hormone secretion among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 65, 101485.

<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101485>

Nevins, J. E. H., Donovan, S. M., Snetselaar, L., Dewey, K. G., Novotny, R., Stang, J., Taveras, E. M., Kleinman, R. E., Bailey, R. L., Raghavan, R., Scinto-Madonich, S. R., Venkatramanan, S., Butera, G., Terry, N.,

- Altman, J., Adler, M., Obbagy, J. E., Stoody, E. E., & De Jesus, J. (2021). Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. *The Journal of Nutrition*, *151*(11), 3483–3494.  
<https://doi.org/10.1093/JN/NXAB238>
- Newby, P. K., & Tucker, K. L. (2004). Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: A review. *Nutrition Reviews*, *62*(5), 177–203. <https://doi.org/10.1301/nr.2004.may.177-203>
- Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. Sen, & Yeo, W. S. (2019). A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *55*(5). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA55050129>
- Nobre, J. G., & Alpuim Costa, D. (2022). "Sociobiome": How do socioeconomic factors influence gut microbiota and enhance pathology susceptibility? - A mini-review. *Frontiers in Gastroenterology*, *1*, 1020190. <https://doi.org/10.3389/FGSTR.2022.1020190>
- Norte-Navarro, A., & Ortiz-Moncada, R. (2011). Calidad de la dieta española según el índice de alimentación saludable. *Nutricion Hospitalaria*, *26*(2), 330–336. <https://doi.org/10.3305/nh.2011.26.2.4630>
- Oades, R. D. (2008). Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Brain Research*, *172*, 543–565. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00926-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00926-6)
- Olstad, E. W., Nordeng, H. M. E., Lyle, R., & Gervin, K. (2023). No impact of prenatal paracetamol and folic acid exposure on cord blood DNA methylation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Genetics*, *14*.  
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2023.1204879>
- Pagerols, M., Bosch, R., Prat, R., Pagespetit, È., Cilveti, R., Chaparro, N., Esteve, A., & Casas, M. (2023). The Sleep Disturbance Scale for

Children: psychometric properties and prevalence of sleep disorders in Spanish children aged 6-16 years. *Journal of Sleep Research*.

<https://doi.org/10.1111/JSR.13871>

Parracho, H. M. R. T., Gibson, G. R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., & McCartney, A. L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, 5(2), 69–74.

Partearroyo, T., Samaniego-Vaesken, M. de L., Ruiz, E., Aranceta-Bartrina, J., Gil, Á., González-Gross, M., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., & Varela-Moreiras, G. (2019). Current food consumption amongst the spanish anibes study population. *Nutrients*, 11(11).

<https://doi.org/10.3390/nu1112663>

Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatric Research*, 77(6), 823–828. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>

Perea, V., Simó-Servat, A., Quirós, C., Alonso-Carril, N., Valverde, M., Urquizu, X., Amor, A. J., López, E., & Barahona, M. J. C. D. sign©. (2022). Role of Excessive Weight Gain During Gestation in the Risk of ADHD in Offspring of Women With Gestational Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(10), E4203–E4211.

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac483>

Pérez-Crespo, L., Canals-Sans, J., Suades-González, E., & Guxens, M. (2020). Temporal trends and geographical variability of the prevalence and incidence of attention deficit/hyperactivity disorder diagnoses among children in Catalonia, Spain. *Scientific Reports*, 10(1).

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-63342-8>

Pinhas-Hamiel, O., Bardugo, A., Reichman, B., Derazne, E., Landau, Z., Tokatly Latzer, I., Lerner-Geva, L., Rotschild, J., Tzur, D., Ben-Zvi, D.,

- Afek, A., & Twig, G. (2022). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obesity: A National Study of 1.1 Million Israeli Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *107*(4), e1434–e1443. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAB846>
- Pinto, S., Correia-de-Sá, T., Sampaio-Maia, B., Vasconcelos, C., Moreira, P., & Ferreira-Gomes, J. (2022). Eating Patterns and Dietary Interventions in ADHD: A Narrative Review. *Nutrients*, *14*(20). <https://doi.org/10.3390/NU14204332>
- Plessen, K. J., Bansal, R., Zhu, H., Whiteman, R., Amat, J., Quackenbush, G. A., Martin, L., Durkin, K., Blair, C., Royal, J., Hugdahl, K., & Peterson, B. S. (2006). Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, *63*(7), 795–807. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.63.7.795>
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, *43*(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Pongpitakdamrong, A., Chirdkiatgumchai, V., Ruangdaraganon, N., Roongpraiwan, R., Sirachainan, N., Soongprasit, M., & Udomsubpayakul, U. (2022). Effect of Iron Supplementation in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Iron Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, *43*(2), 80–86. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000993>
- Port, R. G., Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D. J., Blaskey, L., Kuschner, E. S., Levy, S. E., Brodtkin, E. S., & Roberts, T. P. L. (2017). Exploring the relationship between cortical GABA concentrations, auditory gamma-band responses and development in ASD: Evidence for an altered maturational trajectory in ASD. *Autism Research*, *10*(4), 593–607. <https://doi.org/10.1002/AUR.1686>

- Portellano J. A., Martínez-Arias R., & Zumárraga L. (2009). ENFEN Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños. In *TEA Ediciones*. [https://scholar-google-com.sabidi.urv.cat/scholar\\_lookup?title=ENFEN+Evaluaci%C3%B3n+Neuropsicol%C3%B3gica+de+las+Funciones+Ejecutivas+en+Ni%C3%B1os&author=J.+A.+Portellano&author=R.+Mart%C3%ADnez-Arias&author=L.+Zum%C3%A1rraga&publication\\_year=2009](https://scholar-google-com.sabidi.urv.cat/scholar_lookup?title=ENFEN+Evaluaci%C3%B3n+Neuropsicol%C3%B3gica+de+las+Funciones+Ejecutivas+en+Ni%C3%B1os&author=J.+A.+Portellano&author=R.+Mart%C3%ADnez-Arias&author=L.+Zum%C3%A1rraga&publication_year=2009)
- Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, *395*(10222), 450–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
- Prehn-Kristensen, A., Zimmermann, A., Tittmann, L., Lieb, W., Schreiber, S., Baving, L., & Fischer, A. (2018). Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *PLOS ONE*, *13*(7), e0200728. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0200728>
- Purkayastha, P., Malapati, A., Yogeewari, P., & Sriram, D. (2015). A Review on GABA/Glutamate Pathway for Therapeutic Intervention of ASD and ADHD. *Current Medicinal Chemistry*, *22*(15), 1850–1859. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150209152712>
- Puts, N. A., Ryan, M., Oeltzschner, G., Horska, A., Edden, R. A. E., & Mahone, E. M. (2020). Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, *301*. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRESNS.2020.111082>
- Quintero, J., Ramos-Quiroga, J. A., Sebastián, J. S., Montañés, F., Fernández-Jaén, A., Martínez-Raga, J., Giral, M. G., Graell, M., Mardomingo, M. J., Soutullo, C., Eiris, J., Téllez, M., Pamias, M., Correas, J., Sabaté, J., García-Orti, L., & Alda, J. A. (2018). Health care and societal costs of the management of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain: a descriptive analysis. *BMC Psychiatry*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/S12888-017-1581-Y>

- Racicka, E., Hanć, T., Giertuga, K., Bryńska, A., & Wolańczyk, T. (2018). Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents With ADHD: The Significance of Comorbidities and Pharmacotherapy. *Journal of Attention Disorders*, *22*(12), 1095–1108. <https://doi.org/10.1177/1087054715578272>
- Rajmil, L., Serra-Sutton, V., Estrada, M. D., Fernandez de Sanmamed, M. J., Guillamón, I., Riley, A., & Alonso, J. (2004). Adaptación de la versión española del Perfil de Salud Infantil (Child Health and Illness Profile-Child Edition, CHIP-CE). *Anales de Pediatría*, *60*(6), 522–529. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(04\)78321-6](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(04)78321-6)
- Ramelli, G. P., Zanda, N., Bianchetti, M. G., & Leoni, F. (2010). Age-dependent presentation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *World Journal of Pediatrics : WJP*, *6*(1), 90. <https://doi.org/10.1007/S12519-010-0015-4>
- Rianda, D., Agustina, R., Setiawan, E. A., & Manikam, N. R. M. (2019). Effect of probiotic supplementation on cognitive function in children and adolescents: A systematic review of randomised trials. In *Beneficial Microbes* (Vol. 10, Issue 8, pp. 873–882). Wageningen Academic Publishers. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0068>
- Rios-Hernandez, A., Alda, J. A., Farran-Codina, A., Ferreira-Garcia, E., & Izquierdo-Pulido, M. (2017). The mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. *Pediatrics*, *139*(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2027>
- Robertson, R. C., Seira Oriach, C., Murphy, K., Moloney, G. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Paul Ross, R., & Stanton, C. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. *Brain, Behavior, and Immunity*, *59*, 21–37. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2016.07.145>
- Robinette, L. M., Hatsu, I. E., Johnstone, J. M., Tost, G., Bruton, A. M., Leung, B. M. Y., Odei, J. B., Orchard, T., Gracious, B. L., & Arnold, L. E.

- (2023). Fruit and vegetable intake is inversely associated with severity of inattention in a pediatric population with ADHD symptoms: the MADDY Study. *Nutritional Neuroscience*, 26(6), 572–581.  
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2071805>
- Roigé-Castellví, J., Morales-Hidalgo, P., Voltas, N., Hernández-Martínez, C., van Ginkel, G., & Canals, J. (2020). Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 1, 3.  
<https://doi.org/10.1007/s00787-020-01519-2>
- Rosenau, P. T., Openneer, T. J. C., Matthijssen, A. F. M., van de Loo-Neus, G. H. H., Buitelaar, J. K., van den Hoofdakker, B. J., Hoekstra, P. J., & Dietrich, A. (2021). Effects of methylphenidate on executive functioning in children and adolescents with ADHD after long-term use: a randomized, placebo-controlled discontinuation study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 62(12), 1444–1452.  
<https://doi.org/10.1111/JCPP.13419>
- Rowland, J., & Wilson, C. A. (2021). The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-84573-3>
- Sacco, R., Camilleri, N., Eberhardt, J., Umla-Runge, K., & Newbury-Birch, D. (2022). A systematic review and meta-analysis on the prevalence of mental disorders among children and adolescents in Europe. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/S00787-022-02131-2>
- Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Rahmani, A., Shiri, M. H., Hashemian, A. H., Akbari, H., & Mohammadi, M. (2023). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1).  
<https://doi.org/10.1186/S13052-023-01456-1>



- Salvat, H., Mohammadi, M. N., Molavi, P., Mostafavi, S. A., Rostami, R., & Salehinejad, M. A. (2022). Nutrient intake, dietary patterns, and anthropometric variables of children with ADHD in comparison to healthy controls: a case-control study. *BMC Pediatrics*, *22*(1).  
<https://doi.org/10.1186/S12887-022-03123-6>
- Samea, F., Soluki, S., Nejati, V., Zarei, M., Cortese, S., Eickhoff, S. B., Tahmasian, M., & Eickhoff, C. R. (2019). Brain alterations in children/adolescents with ADHD revisited: A neuroimaging meta-analysis of 96 structural and functional studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *100*, 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2019.02.011>
- Santocchi, E., Guiducci, L., Fulceri, F., Billeci, L., Buzzigoli, E., Apicella, F., Calderoni, S., Grossi, E., Morales, M. A., & Muratori, F. (2016). *Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters*. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0887-5>
- Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., & Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry*, *5*(2), 175–186.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30167-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30167-0)
- Schmitt, L. M., Smith, E. G., Pedapati, E. V., Horn, P. S., Will, M., Lamy, M., Barber, L., Trebley, J., Meyer, K., Heiman, M., West, K. H. J., Hughes, P., Ahuja, S., & Erickson, C. A. (2023). Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, *13*(1), 5192. <https://doi.org/10.1038/S41598-023-30909-0>
- Schwartz, D. L., Gilstad-Hayden, K., Carroll-Scott, A., Grilo, S. A., McCaslin, C., Schwartz, M., & Ickovics, J. R. (2015). Energy drinks and youth self-

- reported hyperactivity/inattention symptoms. *Academic Pediatrics*, 15(3), 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2014.11.006>
- Sciberras, E., Streatfeild, J., Ceccato, T., Pezzullo, L., Scott, J. G., Middeldorp, C. M., Hutchins, P., Paterson, R., Bellgrove, M. A., & Coghill, D. (2022). Social and Economic Costs of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Across the Lifespan. *Journal of Attention Disorders*, 26(1), 72–87. <https://doi.org/10.1177/1087054720961828>
- Sepehrmanesh, Z., Shahzeidi, A., Mansournia, M., Ghaderi, A., & Ahmadvand, A. (2021). Clinical and metabolic reaction to probiotic supplement in children suffering attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled experiment. *International Archives of Health Sciences*, 8(2), 90. [https://doi.org/10.4103/IAHS.IAHS\\_112\\_20](https://doi.org/10.4103/IAHS.IAHS_112_20)
- Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S. A., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2017). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746>, 21(9), 676–681. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1347746>
- Shareghfarid, E., Sangsefidi, Z. S., Salehi-Abargouei, A., & Hosseinzadeh, M. (2020). Empirically derived dietary patterns and food groups intake in relation with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. In *Clinical Nutrition ESPEN* (Vol. 36, pp. 28–35). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.10.013>
- Sharkey, K. A., & Mawe, G. M. (2023). The enteric nervous system. *Physiological Reviews*, 103(2), 1487–1564. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00018.2022>
- Sharma, A., & Couture, J. (2014). A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 48(2), 209–225. <https://doi.org/10.1177/1060028013510699>

- Shen, L. xiao, Li, F., Xue, M. bo, Li, F., Li, S. hui, Jiang, F., Sheng, X. yang, & Wang, J. li. (2022). Nutritional complexity in children with ADHD related morbidities in China: A cross-sectional study. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *31*(1), 108–117.  
[https://doi.org/10.6133/apjcn.202203\\_31\(1\).0012](https://doi.org/10.6133/apjcn.202203_31(1).0012)
- Sherzai, D., Moness, R., Sherzai, S., & Sherzai, A. (2022). A Systematic Review of Omega-3 Fatty Acid Consumption and Cognitive Outcomes in Neurodevelopment. *American Journal of Lifestyle Medicine*, *17*(5), 649–685. <https://doi.org/10.1177/15598276221116052>
- Shirvani-Rad, S., Ejtahed, H. S., Ettehad Marvasti, F., Taghavi, M. S., Sharifi, F., Arzaghi, S. M., & Larijani, B. (2022). The Role of Gut Microbiota-Brain Axis in Pathophysiology of ADHD: A Systematic Review. *Journal of Attention Disorders*, *26*(13), 1698–1710.  
[https://doi.org/10.1177/10870547211073474/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_10870547211073474-FIG2.JPEG](https://doi.org/10.1177/10870547211073474/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_10870547211073474-FIG2.JPEG)
- Sibley, M. H., Eugene Arnold, L., Swanson, J. M., Hechtman, L. T., Kennedy, T. M., Owens, E., Molina, B. S. G., Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Roy, A., Chronis-Tuscano, A., Newcorn, J. H., & Rohde, L. A. (2022). Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. *The American Journal of Psychiatry*, *179*(2), 142–151.  
<https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2021.21010032>
- Sivamaruthi, B. S., Suganthy, N., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(8). <https://doi.org/10.3390/IJERPH17082647>
- Skogheim, T. S., Weyde, K. V. F., Engel, S. M., Aase, H., Surén, P., Øie, M. G., Biele, G., Reichborn-Kjennerud, T., Caspersen, I. H., Hornig, M., Haug, L. S., & Villanger, G. D. (2021). Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children.

*Environment International*, 152.

<https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106468>

Skott, E., Yang, L. L., Stiernborg, M., Söderström, Å., Rùegg, J., Schalling, M., Forsell, Y., Giacobini, M., & Lavebratt, C. (2020). Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder – A double-blind randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.056>

Skrzypek, M., Koch, W., Goral, K., Soczyńska, K., Poźniak, O., Cichoń, K., Przybysz, O., & Czop, M. (2021). Analysis of the Diet Quality and Nutritional State of Children, Youth and Young Adults with an Intellectual Disability: A Multiple Case Study. Preliminary Polish Results. *Nutrients*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/NU13093058>

Slykerman, R. F., Kang, J., Van Zyl, N., Barthow, C., Wickens, K., Stanley, T., Coomarasamy, C., Purdie, G., Murphy, R., Crane, J., & Mitchell, E. A. (2018). Effect of early probiotic supplementation on childhood cognition, behaviour and mood a randomised, placebo-controlled trial. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 107(12), 2172–2178. <https://doi.org/10.1111/apa.14590>

Smidts, D. P., & Oosterlaan, J. (2007). How common are symptoms of ADHD in typically developing preschoolers? A study on prevalence rates and prenatal/demographic risk factors. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 43(6), 710–717. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70500-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70500-8)

Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. (2018). *Guía de Alimentación Saludable para Atención Primaria y colectivos ciudadanos. La alimentación saludable en la etapa escolar*. Planeta. <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guia-alimentacion-saludable-ap>

Solanki, R., Karande, A., & Ranganathan, P. (2023). Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration.

*Frontiers in Neurology*, 14.

<https://doi.org/10.3389/FNEUR.2023.1149618/PDF>

- Solleveld, M. M., Schranter, A., Puts, N. A. J., Reneman, L., & Lucassen, P. J. (2017). Age-dependent, lasting effects of methylphenidate on the GABAergic system of ADHD patients. *NeuroImage. Clinical*, 15, 812–818. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2017.06.003>
- Sourander, A., Silwal, S., Upadhyaya, S., Surcel, H. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I. W., Cheslack-Postava, K., & Brown, A. S. (2021). Maternal serum Vitamin B12 and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30(9), 1449–1462. <https://doi.org/10.1007/S00787-020-01621-5>
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432–1437. <https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018>
- Sucksdorff, M., Brown, A. S., Chudal, R., Surcel, H. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Cheslack-Postava, K., Gyllenberg, D., & Sourander, A. (2021). Maternal Vitamin D Levels and the Risk of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(1), 142-151.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.021>
- Sukmajaya, A. C., Lusida, M. I., Soetjipto, & Setiawati, Y. (2021). Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of General Psychiatry*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12991-021-00330-W>
- Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E., & Efron, D. (2008). Sleep Problems in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Prevalence and the Effect on the Child and Family. *Archives of Pediatrics & Adolescent*

*Medicine*, 162(4), 336–342.

<https://doi.org/10.1001/ARCHPEDI.162.4.336>

- Tajima-Pozo, K., Yus, M., Ruiz-Manrique, G., Lewczuk, A., Arrazola, J., & Montañes-Rada, F. (2018). Amygdala Abnormalities in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 22(7), 671–678.  
<https://doi.org/10.1177/1087054716629213>
- Tang, C. Y., & Wen, F. (2022). Serum ferritin levels in children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder. *World Journal of Clinical Cases*, 10(22), 7749. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V10.I22.7749>
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994–e1001.  
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2014-3482>
- Tiwari, P., Dwivedi, R., Bansal, M., Tripathi, M., & Dada, R. (2023). Role of Gut Microbiota in Neurological Disorders and Its Therapeutic Significance. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4).  
<https://doi.org/10.3390/JCM12041650>
- Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., & Ostatnikova, D. (2015). Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*, 138, 179–187.  
<https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2014.10.033>
- Trinidad, I., Fernández, J., Cucó, G., Biarnés, E., & Arija, V. (2008). Validation of a short questionnaire on frequency of dietary intake: reproducibility and validity. *Nutr Hosp*, 23(3), 242–252.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560701/>
- Tseng, P. T., Zeng, B. S., Suen, M. W., Wu, Y. C., Correll, C. U., Zeng, B. Y., Kuo, J. S., Chen, Y. W., Chen, T. Y., Tu, Y. K., Lin, P. Y., Carvalho, A. F., Stubbs, B., Li, D. J., Liang, C. S., Hsu, C. W., Sun, C. K., Cheng, Y. S., Yeh, P. Y., ... Su, K. P. (2023). Efficacy and acceptability of anti-

inflammatory eicosapentaenoic acid for cognitive function in Alzheimer's dementia: A network meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials with omega-3 fatty acids and FDA-approved pharmacotherapy.

*Brain, Behavior, and Immunity*, 111, 352–364.

<https://doi.org/10.1016/J.BBI.2023.04.017>

Tucker, K. L. (2010). Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 35(2), 211–218. <https://doi.org/10.1139/H10-010>

Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresán, A., Apiquian, R., Cortés, J., Arechavaleta, B., Foullieux, C., Martínez, P., Hernández, L., Domínguez, E., & De La Peña, F. (2006). [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 34(1), 36–40.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16525903/>

Vanicek, T., Spies, M., Rami-Mark, C., Savli, M., Höflich, A., Kranz, G. S., Hahn, A., Kutzelnigg, A., Traub-Weidinger, T., Mitterhauser, M., Wadsak, W., Hacker, M., Volkow, N. D., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2014). The norepinephrine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder investigated with positron emission tomography. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1340–1349.

<https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2014.1226>

Vasiliu, O. (2023). The current state of research for psychobiotics use in the management of psychiatric disorders—A systematic literature review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 234.

<https://doi.org/10.3389/FPSYT.2023.1074736/BIBTEX>

Véronneau-Veilleux, F., Robaey, P., Ursino, M., & Nekka, F. (2022). A mechanistic model of ADHD as resulting from dopamine phasic/tonic imbalance during reinforcement learning. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/FNCOM.2022.849323>

- Volkow, N. D., Wang, G. J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., & Swanson, J. M. (2009). Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD: Clinical Implications. *JAMA*, *302*(10), 1084–1091.  
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2009.1308>
- Wang, L. J., Li, S. C., Li, S. W., Kuo, H. C., Lee, S. Y., Huang, L. H., Chin, C. Y., & Yang, C. Y. (2022). Gut microbiota and plasma cytokine levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-022-01844-X>
- Wang, L. J., Yang, C. Y., Kuo, H. C., Chou, W. J., Tsai, C. S., & Lee, S. Y. (2022). Effect of Bifidobacterium bifidum on Clinical Characteristics and Gut Microbiota in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Personalized Medicine*, *12*(2). <https://doi.org/10.3390/JPM12020227>
- Wang, L.-J., Yu, Y.-H., Fu, M.-L., Yeh, W.-T., Hsu, J.-L., Yang, Y.-H., Yang, H.-T., Huang, S.-Y., Wei, I.-L., Chen, W. J., Chiang, B.-L., & Pan, W.-H. (2019). Dietary Profiles, Nutritional Biochemistry Status, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Path Analysis for a Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(5), 709.  
<https://doi.org/10.3390/jcm8050709>
- Wang, N., Gao, X., Zhang, Z., & Yang, L. (2022). Composition of the Gut Microbiota in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *13*.  
<https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.838941>
- Wang, Y., Huang, L., Zhang, L., Qu, Y., & Mu, D. (2017). Iron Status in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, *12*(1).  
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0169145>
- Wang, Y., Wang, T., Du, Y., Hu, D., Zhang, Y., Li, H., & Pei, W. (2021). Polygenic risk of genes involved in the catecholamine and serotonin



- pathways for ADHD in children. *Neuroscience Letters*, 760.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2021.136086>
- Wechsler, D. (Adapters: Corral, S., Arribas, D., Santamaría, P., & Sueiro, M. J., & Pereña, J. ). (2005). *Wechsler intelligence scale for children (4th ed.)*. TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (Adapters: I. D. of P. C. & Assessment), T. (2014). *Wechsler preschool and primary scale of Intelligence (4th ed.)*. Pearson C & T Assessment.
- WHO Regional Office for Europe. (2021). WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI): report on the fourth round of data collection, 2015–2017. In *World Health Organization -WHO*.  
<http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization. (2018). *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)*. <https://icd.who.int/en>
- Wu, D., Li, Y., Chen, L., Klein, M., Franke, B., Chen, J., & Buitelaar, J. (2023). Maternal gestational weight gain and offspring's neurodevelopmental outcomes: A systematic review and meta-analysis. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 153). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105360>
- Yackobovitch-Gavan, M., Mimouni-Bloch, A., Gabbay, U., Carmi, D., Goldstein, B. El, Keinan-Boker, L., Bloch, S., & Meyerovitch, J. (2021). Sex-Specific Long-Term Height and Body Mass Index Trajectories of Children Diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Treated with Stimulants. *The Journal of Pediatrics*, 238, 296-304.e4.  
<https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2021.07.018>
- Yadav, S. K., Bhat, A. A., Hashem, S., Nisar, S., Kamal, M., Syed, N., Temanni, M. R., Gupta, R. K., Kamran, S., Azeem, M. W., Srivastava, A. K., Bagga, P., Chawla, S., Reddy, R., Frenneaux, M. P., Fakhro, K., & Haris, M. (2021). Genetic variations influence brain changes in patients with

- attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1).  
<https://doi.org/10.1038/S41398-021-01473-W>
- Yan, S., Cao, H., Gu, C., Ni, L., Tao, H., Shao, T., Xu, Y., & Tao, F. (2018). Dietary patterns are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms among preschoolers in mainland China. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(11), 1517–1523.  
<https://doi.org/10.1038/s41430-018-0131-0>
- Yan, W., Lin, S., Wu, D., Shi, Y., Dou, L., & Li, X. (2023). Processed Food-Sweets Patterns and Related Behaviors with Attention Deficit Hyperactivity Disorder among Children: A Case-Control Study. *Nutrients*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/NU15051254>
- Yang, R., Mao, S., Zhang, S., Li, R., & Zhao, Z. (2013). Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: a survey in Zhejiang Province, China. *BMC Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-133>
- Yu, C. J., Du, J. C., Chiou, H. C., Feng, C. C., Chung, M. Y., Yang, W., Chen, Y. S., Chien, L. C., Hwang, B., & Chen, M. L. (2016). Sugar-sweetened beverage consumption is adversely associated with childhood attention deficit/hyperactivity disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(7), 678.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph13070678>
- Zeng, Y., Tang, Y., Yue, Y., Li, W., Qiu, X., Hu, P., Tang, J., Wang, H., Yang, X., Qu, Y., & Mu, D. (2020). Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 117, 129–139.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2019.11.003>
- Zerón-Ruggerio, M. F., Carpio-Arias, T. V., Ferreira-García, E., Díez-Noguera, A., Cambras, T., Alda, J. Á., & Izquierdo-Pulido, M. (2021). ADHD subtypes are associated differently with circadian rhythms of motor activity, sleep disturbances, and body mass index in children and

adolescents: a case–control study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 30(12), 1917–1927. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01659-5>

Zhang, S., Huang, Y., Zaid, M., & Tong, L. (2022). ADHD Symptoms and Obesity in Chinese Children and Adolescents: A Longitudinal Study With Abnormal Eating Behaviors as Moderating Factors. *Journal of Attention Disorders*, 26(11), 1452–1463.

<https://doi.org/10.1177/10870547221081005>

Zhao, M., Chu, J., Feng, S., Guo, C., Xue, B., He, K., & Li, L. (2023). Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 164.

<https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2023.114985>

Zhou, F., Wu, F., Zou, S., Chen, Y., Feng, C., & Fan, G. (2016). Dietary, nutrient patterns and blood essential elements in chinese children with ADHD. *Nutrients*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/nu8060352>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTADO NUTRICIONAL DE NIÑOS Y NIÑAS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD

Meritxell Rojo Marticella